

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932 - 1933. — N° 105

ÉTUDE DE L'HYPOGLYCÉMIE

PRODUITE PAR L'INSULINE,
ADMINISTRÉE PAR VOIES DIVERSES
CHEZ LE CHIEN NORMAL,
EN ÉTAT DE VEILLE OU ANESTHÉSIÉ
AU CHLORALOSE, AINSI QUE CHEZ LE CHIEN
NÉPHRECTOMISÉ OU URÉTÉROTOMISÉ

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 23 Décembre 1932

PAR

Emile-Ferdinand TRINQUIER

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
PRÉPARATEUR AU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
ET DE BACTÉRIOLOGIE

Né à VENDRES (Hérault), le 23 Février 1909

Examineurs de la thèse	{	MM. DELAUNAY, Professeur.	Président.
		DUBREUIL, Professeur	Juges.
		AUBERTIN, Agrégé	
		PIÉCHAUD, Agrégé	

TOULOUSE
IMPRIMERIE RÉGIONALE
59, Rue Bayard, 59

1932

É T U D E
DE L'HYPOGLYCÉMIE

**PRODUITE PAR L'INSULINE,
ADMINISTRÉE PAR VOIES DIVERSES
CHEZ LE CHIEN NORMAL, A L'ÉTAT DE VEILLE
OU ANESTHÉSIÉ AU CHLORALOSE
AINSI QUE CHEZ LE CHIEN NÉPHRECTOMISÉ
OU URÉTÉROTOMISÉ**

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1932 - 1933. — N° 105

ÉTUDE DE L'HYPOGLYCÉMIE

PRODUITE PAR L'INSULINE,
ADMINISTRÉE PAR VOIES DIVERSES
CHEZ LE CHIEN NORMAL,
EN ÉTAT DE VEILLE OU ANESTHÉSIÉ
AU CHLORALOSE, AINSI QUE CHEZ LE CHIEN
NÉPHRECTOMISÉ OU URÉTÉROTOMISÉ

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 23 Décembre 1932

PAR

Emile-Ferdinand TRINQUIER

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
PRÉPARATEUR AU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
ET DE BACTÉRIOLOGIE

Né à VENDRES (Hérault), le 23 Février 1909

Examineurs de la thèse	{	MM. DELAUNAY, Professeur.	Président.
		DUBREUIL, Professeur	Juges.
		AUBERTIN, Agrégé	
		PIÉCHAUD, Agrégé	

TOULOUSE
IMPRIMERIE RÉGIONALE
59, Rue Bayard, 59

1932

FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX



M. SIGALAS.... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGES, AUCHÉ, SELLIER.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	CASSAET.	Médecine expérimentale	DUPÉRIÉ.
Clinique chirurgicale	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
id.	BÉGOUIN.	Clinique chir. infant. et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques gé-		Clinique gynécologique	GUYOT.
rales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des	
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	enfants	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie		Chimie biologique et médicale....	DELAUNAY
clinique	SABRAZÈS.	Médecine coloniale et clinique des	SIGALAS.
Anatomie	VILLEMEN.	maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie..	G. DUBREUIL	Clinique des maladies cutanées et	
Physiologie	PACHON.	syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies	
Médecine légale et déontologie...	LANDE.	urinaires	DUVERGEY
Electroradiologie et clin. d'électri-		Clinique des maladies nerveuses	
cité médicale	RÉCHOU.	et mentales	ABADIE.
Chimie	CHELLE.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie..	PORTMANN
Botanique et matière médicale...	BEILLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Pharmacie	DUPOUY.	Hydrologie thérapeutique et clima-	
		tologie	CREYX.
		Clinique dentaire	CAVALIÉ.

MM. MICHELEAU (Médecine générale); MURATET (Anatomie pathologique); GOLSE (Pharmacie);
LACOSTE (Histologie).

AGREGES EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	DUBECQ.	Chirurgie générale	PAPIN.
id.	DUFOUR.	id.	JEANNENEY.
Physiologie	FABRE.	id.	CHARRIER.
Parasitologie et sciences naturelles	R. SIGALAS.	id.	LOUBAT.
Médecine générale	N....	Obstétrique	PERY.
id.	AUBERTIN.	id.	RIVIÈRE.
id.	DAMADE.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX
id.	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie....	JOULIA.
id.	DELMAS-MARSALET	Chimie générale pharmaceutique	
Maladies mentales	PERRENS.	et toxicologie.....	VITTE.

COURS COMPLEMENTAIRES

	MM.		MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Puériculture	FAUGÈRE.
Physiologie	FABRE.	Démonst. et préparat. pharmac....	GOLSE.
Accouchements	PERY.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Ophtalmologie			
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés			
de guerre et les infirmes.....			
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation profes-			
sionnelle			
Cours complémentaire annexe. — Clinique dentaire			

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses
qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle enten-

ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON PERE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,*

Commandeur de la Légion d'honneur,

Croix de guerre,

Officier de l'Instruction publique.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. MOUREAU

*Assistant au Laboratoire de Médecine expérimentale
et de Bactériologie de la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Croix de guerre.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ E. AUBERTIN

*Médecin des Hôpitaux,
Chef de travaux pratiques de Bactériologie
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Chef de Service à l'Institut Pasteur de Bordeaux,
Croix de guerre.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. DELAUNAY

*Professeur de chimie biologique
à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique,*

qui nous a fait le grand honneur
de présider notre thèse.

PRÉFACE

Nous allons quitter, après trois ans de fréquentation journalière, le Laboratoire de Médecine expérimentale et de Bactériologie de la Faculté de Médecine de Bordeaux. Nous ne le ferons pas sans une certaine émotion. Trop de souvenirs, trop d'amitiés nous y rattachent.

Pourrions-nous oublier ce que fut pour nous M. le Professeur agrégé E. Aubertin? Pendant trois années, maître indulgent, il n'a cessé de nous prodiguer ses conseils; il nous a donné le sujet d'études qui devait faire l'objet de notre thèse; ne nous a jamais quitté au cours de nos recherches, nous initiant à l'étude de la médecine expérimentale, véritable école de patience et de pondération. Enfin, il a pris dans la rédaction de cette thèse un rôle non moins important. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et l'assurance que nous n'oublierons jamais ce qu'il a été pour nous.

Quel souvenir ne garderions-nous pas du Dr Moureau? Toujours affable, toujours prêt à nous rendre service, il a été constamment pour nous un conseiller charmant. Il nous est agréable de le remercier ici du fond de notre cœur et de l'assurer que nous conserverons toujours le souvenir des heures si agréables que nous avons passées auprès de lui.

Enfin, pourrions-nous oublier tous ceux ou celles qui, au cours de ces trois années, ont fréquenté le laboratoire. Quelques-uns comptent parmi nos amis les plus chers; nous avons entretenu avec tous d'excellentes relations; la plupart nous ont aidé dans nos expériences. Nous tenons cependant à remercier tout particulièrement ceux qui ont pris une part plus active à la préparation de notre thèse et particulièrement les Drs V. Reynès, Boiron et Mollaret. Nous avons vécu ensemble pendant quatre ans tant à l'école qu'au laboratoire; nous y avons appris à nous

connaître et à nous estimer. Il nous faut remercier enfin M^{lle} Cristobal qui a bien voulu nous faire un bon nombre de dosages du sucre du sang, et M. Verd, qui, avec sa grâce souriante, a mis à notre disposition son talent de dessinateur pour effectuer les courbes que l'on trouvera au cours de ce travail.

Remercions enfin tout le personnel du laboratoire auprès duquel nous avons toujours trouvé le meilleur accueil et qui fut constamment prêt à nous rendre service.

INTRODUCTION

Quel que soit le phénomène, même très limité, que l'on se propose d'étudier, et le plan, même très minutieux que l'on établisse à cet effet, il est bien rare qu'en expérimentation, l'observation des faits n'amène pas à dévier plus ou moins complètement du but que l'on s'était proposé d'atteindre, et à remanier de fond en comble le plan que l'on avait préparé.

C'est ainsi qu'à la fin de l'année 1929, M. le Professeur agrégé E. Aubertin nous proposa d'étudier si certains organes ne possédaient pas un pouvoir de neutralisation vis-à-vis de l'insuline. Nous nous efforçâmes alors de comparer l'effet d'une injection déterminée d'insuline administrée par voie générale et celui d'une même quantité de cette hormone, injectée directement dans la circulation de ces organes. Pour cela, nous avons adopté la technique qui fut presque toujours employée par les divers auteurs dans l'étude des propriétés hypoglycémiantes de l'insuline, et qui consiste à établir un pourcentage de chute de la glycémie en faisant un dosage avant l'injection et un ou plusieurs dosages à des intervalles de temps déterminés après cette injection. Les résultats que nous avons obtenus tout d'abord furent déconcertants. Nous nous étions adressés au lapin pour des raisons d'économie. Sachant que la glycémie de cet animal est peu stable, nous utilisâmes alors le chien, d'ailleurs plus commode pour effectuer des prises de sang répétées; mais, bien vite, nous nous sommes rendus compte qu'avant de comparer les actions hypoglycémiantes de mêmes doses d'insuline, administrées par des voies différentes, il fallait d'abord chercher à établir des tests précis d'appréciation de la valeur de l'hypoglycémie produite par une quantité donnée d'insuline.

C'est ainsi que pendant plus d'un an, avec M. E. Aubertin, nous avons mis au point une technique permettant d'évaluer

d'une manière aussi minutieuse que possible l'importance et les caractéristiques d'une action hypoglycémiantе effectuée par l'insuline. L'exposé de cette technique fera l'objet de la première partie de cette thèse.

Puis, chemin faisant, reprenant des recherches anciennes, d'ailleurs contradictoires, de divers auteurs, nous avons été amenés à comparer d'une manière précise, grâce à notre technique, les valeurs des hypoglycémies produites par une quantité déterminée d'insuline suivant que l'injection est faite par la voie sous-cutanée ou par la voie intraveineuse, chez l'animal normal à l'état de veille. Les résultats seront rapportés dans la deuxième partie de cette thèse.

Au cours de toute expérimentation, on peut être amené à utiliser des anesthésiques. La plupart de ceux-ci ont l'inconvénient de modifier la glycémie. Il était naturel, dans ces conditions, de rechercher dans quelle mesure ils peuvent aussi modifier l'action hypoglycémiantе de l'insuline. Nous nous sommes attachés, pour notre part, à observer à ce sujet l'effet déterminé par le chloralose, anesthésique le plus fréquemment employé en médecine expérimentale. L'exposé de nos recherches occupera la troisième partie de notre travail.

Enfin, nous avons voulu voir si les différences constatées dans l'action hypoglycémiantе de l'insuline, suivant qu'elle est administrée sous la peau ou dans les veines, à l'état de veille ou sous anesthésie générale, ne pouvaient pas s'expliquer par une action rénale ou hépatique ; et nous avons ainsi réalisé toute une série d'expériences portant sur des animaux, à qui nous avons coupé les uretères, enlevé les reins, ou chez lesquels nous avons injecté l'insuline par la veine porte. L'exposé de ces recherches sera fait dans les quatrième et cinquième parties de notre thèse.

Toutes nos expériences ont été effectuées sous la direction de M. le Professeur agrégé E. Aubertin et en collaboration avec lui. Elles ont été publiées pour la plupart à la Société de Biologie de Bordeaux. Elles ont porté sur 36 chiens chez lesquels nous avons fait plus de 12000 dosages de glycémies et se sont échelonnées sur près de trois ans. Puissent les résultats que nous

avons lentement et péniblement acquis paraître aux yeux de nos lecteurs empreints des qualités de rigueur scientifique que nous avons tout mis en œuvre pour leur donner ! C'est le vœu le plus cher que nous formulons, et dont l'accomplissement seul pourra nous récompenser de l'effort que nous avons fourni !

PREMIÈRE PARTIE

**De l'appréciation de la valeur d'une hypoglycémie
produite par une quantité donnée d'insuline**

AVANT-PROPOS

Il peut paraître au premier abord assez superflu de reprendre l'étude détaillée de l'action hypoglycémiante de l'insuline, dix ans après la découverte de celle-ci, alors que, pendant ces dix années, d'innombrables travaux ont été effectués sur la physiologie de cette hormone.

Ne suffit-il pas de consulter le livre de M. E. Aubertin (3), paru en 1926, pour se rendre compte que déjà, à cette époque, la question avait été creusée dans tous les sens? Depuis 1926, le nombre des recherches n'a pas cessé d'augmenter, sinon au rythme des premières années, tout au moins avec une cadence encore fort appréciable; et l'on serait tenté de reprendre la phrase de La Bruyère : « Tout est dit et l'on vient trop tard », depuis plus de dix ans qu'il y a des savants qui étudient l'insuline.

A vrai dire, de la masse des travaux effectués, il ne se dégage souvent que confusions et contradictions : le nombre des actions physiologiques attribuées à l'insuline est si grand qu'on serait presque amené à se demander si cette hormone ne synthétise pas la physiologie elle-même, car quel est le domaine de celle-ci dans lequel on ne lui a pas attribué un rôle de premier plan?

En vérité, comme le remarque M. E. Aubertin dans son rapport au XXI^e Congrès français de Médecine de Liège, une seule action est bien établie, parce qu'elle est constante et s'effectue toujours dans le même sens, c'est celle qu'exerce l'insuline sur le métabolisme des glucides, et qui se trouve illustrée par l'abaissement du taux du sucre du sang. En dehors d'elle, « il se dégage des multiples publications parues tant sur la physiologie de l'insuline que sur les résultats obtenus par l'insulinothérapie dans les affections non diabétiques, l'impression géné-

rale que les effets de cette hormone sont essentiellement inconstants, irréguliers, variables d'une expérience à l'autre, ce qui explique des contradictions nombreuses entre les auteurs ». Cette irrégularité dans les résultats des effets secondaires de l'insuline tient vraisemblablement à ce que celle-ci n'agit pas directement sur toutes les grandes fonctions organiques, dans le jeu desquelles on a voulu lui faire remplir un rôle, mais seulement par l'intermédiaire des métabolites hydrocarbonés qu'elle mobilise et dont les effets varient suivant l'état du système dans lequel ils interviennent.

Aussi bien, puisque l'action de l'insuline sur les glucides constitue la base même du rôle physiologique joué par cette hormone dans l'organisme; on conçoit de quel intérêt peut être l'étude approfondie du symptôme le plus évident de cette action, l'hypoglycémie. De très nombreux travaux, et dès les premiers temps, ont été consacrés à ce sujet. L'action hypoglycémiante de l'insuline fut étudiée en fonction des doses administrées, de la répétition des injections, de l'activité de l'extrait injecté, de ses voies d'administration, du poids, de la taille, de l'âge, de l'espèce et de la race de l'animal expérimenté, de sa ration alimentaire et de son état de nutrition, etc... Bien entendu, l'action de l'hormone sur les troubles fondamentaux du métabolisme glucidique en clinique et chez le chien dépancréaté attira particulièrement l'attention des chercheurs. Enfin, de ce que l'insuline est capable de provoquer régulièrement une action élective sur le métabolisme des glucides, normal ou pathologique, et par voie de conséquence une chute du taux de la glycémie, il ne suit pas que des actions antagonistes ou des influences neutralisantes ne sont pas susceptibles de s'opposer à son effet; et une foule de recherches ont eü pour but d'étudier l'influence exercée sur l'action hypoglycémiante de l'insuline par des sécrétions antagonistes (adrénaline, pituitrine), par des réactions organiques (glycogénolyse hépatique ou musculaire, réactions nerveuses), par l'administration parallèle de glucose, par l'intervention de facteurs divers d'origine médicamenteuse (morphine, chloroforme, éther, atropine, chloralose, etc.) ou

pathologiques (asphyxie, infections, syndromes pathologiques variés).

De cette somme importante de travaux se dégage certes la notion que l'insuline abaisse le taux du sucre du sang, qu'il soit normal ou trop élevé et peut, à doses suffisantes, s'opposer aux actions susceptibles de provoquer de l'hyperglycémie. Cependant, on n'est pas peu surpris de constater que les contradictions sont nombreuses dans les résultats obtenus par les auteurs, en ce qui concerne les modalités de l'action hypoglycémiante de l'insuline et l'influence qu'exercent sur elle la plupart des facteurs cités plus haut. L'analyse des protocoles des diverses expériences donne toutefois rapidement les raisons de ces divergences. Ces raisons sont surtout au nombre de trois : la première vient de ce que, pendant longtemps tout au moins, on a utilisé des extraits insuffisamment purifiés et dont les impuretés n'étaient pas toujours dépourvues d'actions physiologiques, qui furent à tort attribuées à l'hormone pancréatique ; la deuxième tient aux méthodes de dosage du sucre sanguin, qui furent extrêmement variables, suivant les cas, dans leur technique... comme dans leurs résultats ; et la troisième vient enfin de ce que, contre toute vraisemblance, on s'est généralement contenté de tests très sommaires d'appréciation de la valeur hypoglycémiante de l'insuline. Pour comparer en effet les hypoglycémies produites dans des conditions différentes, les auteurs se sont le plus souvent bornés à établir le pourcentage de chute du sucre du sang, à l'aide de deux ou de quelques dosages pratiqués à heures fixes, comme si un organisme vivant réglait toutes ses actions sur les aiguilles d'une montre !

N'employer que des insulines aussi pures que possible, n'utiliser que des techniques de dosages rigoureuses, commencer par établir d'une manière précise la valeur de l'hypoglycémie produite par une quantité déterminée d'insuline chez un animal normal donné, avant de faire intervenir tout autre facteur secondaire, telles sont les trois conditions nécessaires pour mener à bien une étude physiologique sur l'insuline.

La première est aisée à remplir, étant donnés les progrès ré-

cents réalisés par les diverses firmes commerciales dans la fabrication du produit. Les chimistes ont imaginé des méthodes de dosage du sucre sanguin, qui permettent aussi de satisfaire aisément à la deuxième des conditions précédentes. Il appartenait, pour souscrire à la troisième, de mettre au point une technique d'expérience susceptible de donner des renseignements précis sur la valeur hypoglycémiante de l'insuline administrée dans des circonstances déterminées. C'est à résoudre ce problème que nous nous sommes tout d'abord astreints dans nos recherches avec M. le Professeur agrégé E. Aubertin, et ce sont les conclusions auxquelles nous sommes parvenus sur ce sujet que nous commencerons par exposer et étayer dans la première partie de cette thèse.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE DE DOSAGE DU SUCRE SANGUIN

Il est évident que la première des conditions à remplir pour étudier l'action hypoglycémiante de l'insuline est de posséder une méthode de dosage du sucre du sang d'une rigueur suffisante, non pas tant par les valeurs absolues qu'elle donne, que par les valeurs relatives qu'elle fournit, en permettant d'avoir des résultats toujours comparables entre eux. Il faut, de plus, que cette méthode soit commode, ne nécessite pas une trop grande quantité de sang et qu'elle soit suffisamment rapide.

Pour corriger les erreurs inhérentes à toute méthode, nous avons pris soin de faire au début tous nos dosages en triple exemplaire. Ce n'est que plus tard, lorsque nous eûmes bien en main une technique suffisamment exacte que, devant la concordance des résultats obtenus, nous avons fait seulement deux dosages sur le même échantillon de sang, la valeur de la glycémie nous étant donnée par moyenne des chiffres trouvés. Nous avons rejeté toute méthode nous donnant des différences atteignant — à moins d'erreur grossière — 5 centigrammes. Nous nous sommes attachés, d'une manière générale, à avoir des résultats ne variant pas de plus de 1 à 2 centigrammes pour deux dosages effectués sur le même échantillon de sang, et nous avons obtenu dans de très nombreux cas la concordance absolue.

Lorsque l'on a besoin, comme dans notre cas, d'établir à maintes reprises chez le même animal le taux de la glycémie, il est évident qu'il faut rejeter d'emblée toutes les macrométhodes de dosage du sucre et qu'il faut s'adresser aux micro-méthodes.

Parmi les méthodes de dosage du sucre du sang les plus fré-

quemment employées à l'heure actuelle, on a surtout à choisir entre celle de Folin et Wu, celle d'Hagedorn et Norman Jensen et la méthode de Bang. Nous n'avons jamais employé cette dernière qui exige un matériel spécial et qui ne nous paraît pas présenter d'avantages sur la méthode d'Hagedorn et Jensen, tout en paraissant plus complexe.

Au début de nos recherches, nous avons employé la méthode colorimétrique de Folin et Wu. Nous avons été obligés de l'abandonner rapidement à cause de ses nombreux défauts. Très souvent, trois dosages effectués sur une même prise de sang nous donnaient des résultats variant de 10 à 15 centigrammes, erreurs qui n'ont pas une importance capitale pour les besoins de la clinique, mais qui sont beaucoup trop fortes lorsqu'on veut se livrer à des recherches précises. De plus, la méthode de Folin et Wu exige 1 centimètre cube de sang, et lorsqu'on fait les analyses en triple exemplaire, c'est donc, chaque fois, 3 centimètres cubes de sang qui sont nécessaires. Si les prises de sang sont rapprochées l'une de l'autre, il n'est pas toujours facile, même en dénudant une veine, de faire des prélèvements suffisants. Enfin, les teintes soit des étalons, soit des tubes à réaction ne restent pas fixes et donnent, suivant les moments où on les compare, les résultats différents, variant de plus, suivant l'observateur, dans des proportions assez élevées.

Ayant abandonné la méthode de Folin et Wu, nous avons essayé celle de Fontès et Thivolle. Elle paraît plus précise, mais elle exige toujours autant de sang; et surtout, elle est beaucoup plus longue.

C'est alors que nous avons employé la méthode d'Hagedorn et Jensen qui nous a donné toute satisfaction.

Le principe de la méthode consiste dans l'oxydation du glucose au moyen d'une solution de ferricyanure de potassium, rendue alcaline par du carbonate de sodium et employée en excès. On titre ensuite cet excès en ajoutant de l'iodure de potassium en milieu acétique et en dosant l'iode, mis en liberté, au moyen d'une solution N/200 de thiosulfate de sodium en présence d'amidon.

Nous croyons rendre service à nos lecteurs en donnant la technique complète de cette méthode :

Méthode d'Hagedorn et Jensen.

1° TECHNIQUE.

I. — Préparer un bain-marie bouillant dans lequel on immerge deux tubes à essai contenant chacun 10 cc. d'eau distillée. Dans un de ces tubes, placer une pipette de 3 cc.

II. — Prendre deux petits tubes à essai de 15 × 150 et mettre dans chacun, au moment de l'emploi, 1 cc. de A et 5 cc. de B.

III. — Prélever le sang.

IV. — Avec une pipette de Marciano de 1/10 de cc., aspirer exactement 1/10 de cc. de sang. Essuyer l'extrémité de la pipette, et projeter le sang dans un des deux petits tubes à essai contenant 1 cc. de A et 5 cc. de B. Laver soigneusement la pipette dans le liquide de ce tube et souffler longuement pour éliminer dans le tube les dernières traces de sang. Faire la même opération avec une deuxième pipette de Marciano en utilisant le deuxième tube contenant 1 cc. de A et 5 cc. de B. Laver aussitôt les pipettes de Marciano avec de la soude étendue, puis avec de l'eau, puis avec de l'alcool, puis avec de l'éther et sécher avec une pompe à suction.

V. — Bien mélanger le contenu dans les tubes en les agitant et les immerger dans le bain-marie bouillant pendant 3 minutes. Les protéines sont coagulées et collectées à la surface ou au fond du liquide. On peut, après ce temps, attendre, si l'on veut, 24 heures avant de continuer.

VI. — Filtrer sur un tube de 30 × 90. La filtration est faite au moyen d'un morceau de coton hydrophile inséré dans le fond d'un entonnoir. Employer toujours à peu près la même quantité de coton. L'ouate est pressée légèrement et lavée à deux ou trois reprises avec l'eau chaude préparée en I. Le reste d'eau est enlevé par agitation. Filtrer le sang coagulé sur ce filtre,

ainsi lavé. Le filtrat doit être tout à fait clair. S'il ne l'est pas, il faut refiltrer. Quand tout le liquide est passé, on lave le tube qui contenait le sang coagulé avec 3 cc. d'eau chaude préparée en I et on verse cette eau de lavage sur le coagulum resté sur le filtre. Répéter encore une fois cette opération. Quand l'eau est complètement écoulée, enlever l'ouate avec une épingle, de façon à ce que le liquide resté sur la douille puisse en sortir.

VII. — Ajouter au filtrat 1 cc. de C, mesuré exactement avec une pipette d'Oswald, puis, ajouter 1 cc. de D.

VIII. — Mélanger, immerger le tube dans le bain-marie et l'enlever après 15 minutes exactement. Refroidir brusquement. On peut suspendre à ce moment les manipulations et les reprendre deux heures plus tard si l'on veut.

IX. — Ajouter 1 cc. de E; 2 cc. de F; mélanger; ajouter 2 cc. de G; mélanger; ajouter deux gouttes de la solution d'amidon et titrer avec l'hyposulfite N/200 avec une microburette de 2 cc. Le point final est indiqué par la disparition complète de toute coloration.

X. — Avant de passer au temps VII, préparer l'essai à blanc. Pour cela, mettre dans un tube 6 cc. d'eau distillée, 1 cc. de C et 1 cc. de D. Faire ensuite sur cet essai à blanc les mêmes manipulations que pour le sang : temps VIII et IX, c'est-à-dire : Chauffer 15 minutes au bain-marie. Refroidir brusquement pendant trois minutes. Ajouter 1 cc. de E, 2 cc. de F, 2 cc. de G, 2 gouttes de solution d'amidon et titrer par l'hyposulfite N/200. Répéter cet essai à blanc pour chaque dosage ou série de dosage.

XI. — Se reporter à la table d'Hagedorn pour avoir la quantité de glucose. Il suffit de soustraire de la valeur trouvée avec le sang celle obtenue pour l'essai à blanc pour avoir le chiffre exact de glycémie.

2° SOLUTIONS.

A — Soude N/10.

B — Sulfate de zinc à 0,45%. Partir d'une solution mère à 45% et la diluer à 1% au moment de l'emploi.

C — Ferricyanure de potassium à 3,33 gr. par litre. Mettre

en bouteilles opaques et conserver à l'obscurité. La solution n'est plus stable après deux mois. Utiliser le ferricyanure de potassium de Haen's.

D — Carbonate de soude anhydre à 21,2 gr. par litre, mis en petite bouteilles.

E — Iodure de potassium : Dissoudre 25 gr. de chlorure de sodium dans de l'eau, porter la solution à 100 cc., et dissoudre 7,5 gr. d'iodure de potassium dans cette solution.

F — Sulfate de zinc : Dissoudre 7,5 gr. de sulfate de zinc et 25 gr. de chlorure de sodium dans de l'eau ; compléter à 100 cc.

G — Acide acétique à 3%. Partir de l'acide acétique cristallisable de Kallbaum.

H — Hyposulfite de soude N/200 préparé fraîchement en partant d'une solution N/10 obtenue en dissolvant 24,80 gr. d'hyposulfite de soude de Haen's dans une quantité suffisante d'eau pour un litre. On met 5 cc. de cette solution dans un ballon et on complète à 100 cc. pour avoir l'hyposulfite N/200.

Vérification de l'hyposulfite N/200. — Faire une solution d'iodate de potassium avec 0,356 gr. d'iodate dans 100 cc. d'eau. Etendre cette solution N/10 à N/200 comme pour l'hyposulfite N/200. Mettre dans un Erlenmeyer 2 cc. de cette solution d'iodate N/200 ; ajouter 6 cc. d'eau distillée, 1,5 cc. de E, 2 cc. de F, 2 cc. de G ; mélanger ; ajouter 2 gouttes de I ; titrer à la microburette avec l'hyposulfite N/200.

Si on trouve un chiffre différent de 2 cc. d'hyposulfite, il faudra corriger les résultats des dosages ultérieurs par un coefficient obtenu en divisant 2 par X, X étant la quantité d'hyposulfite N/200 nécessaire pour neutraliser l'iodate. On a $2 : X = X'$; et on multipliera les résultats trouvés par X'.

I — Solution d'amidon : dissoudre 1 gr. d'amidon soluble de Merk dans 5 cc. d'eau à douce température ; compléter à 100 cc. avec une solution saturée de chlorure de sodium (Solution à 30% environ).

TABLEAU D'HAGEDORN

	0,00	0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07	0,08	0,09
0,0	0,385	0,382	0,379	0,376	0,373	0,370	0,367	0,364	0,361	0,358
0,1	0,355	0,352	0,350	0,348	0,345	0,343	0,341	0,338	0,336	0,333
0,2	0,331	0,329	0,327	0,325	0,323	0,321	0,318	0,316	0,314	0,312
0,3	0,310	0,308	0,306	0,304	0,302	0,300	0,298	0,296	0,294	0,292
0,4	0,290	0,288	0,286	0,284	0,282	0,280	0,278	0,276	0,274	0,272
0,5	0,270	0,268	0,266	0,264	0,262	0,260	0,259	0,257	0,255	0,253
0,6	0,251	0,249	0,247	0,245	0,243	0,241	0,240	0,238	0,236	0,234
0,7	0,232	0,230	0,228	0,226	0,224	0,222	0,221	0,219	0,217	0,215
0,8	0,213	0,211	0,209	0,208	0,206	0,204	0,202	0,200	0,199	0,197
0,9	0,195	0,193	0,191	0,190	0,188	0,186	0,184	0,182	0,181	0,179
1,0	0,177	0,175	0,173	0,172	0,170	0,168	0,166	0,164	0,163	0,161
1,1	0,159	0,157	0,155	0,154	0,152	0,150	0,148	0,146	0,145	0,143
1,2	0,141	0,139	0,138	0,136	0,134	0,132	0,131	0,129	0,127	0,125
1,3	0,124	0,122	0,120	0,119	0,117	0,115	0,113	0,111	0,110	0,108
1,4	0,106	0,104	0,102	0,101	0,099	0,097	0,095	0,093	0,092	0,090
1,5	0,088	0,086	0,084	0,083	0,081	0,079	0,077	0,075	0,074	0,072
1,6	0,070	0,068	0,066	0,065	0,063	0,061	0,059	0,057	0,056	0,054
1,7	0,052	0,050	0,048	0,047	0,045	0,043	0,041	0,039	0,038	0,036
1,8	0,034	0,032	0,031	0,029	0,027	0,025	0,024	0,022	0,021	0,019
1,9	0,017	0,015	0,014	0,012	0,010	0,008	0,007	0,005	0,003	0,002

LECTURE. — On lit en ordonnées les valeurs en centimètres cubes et en dixièmes de centimètres cubes, et en abscisses les valeurs en centièmes de centimètres cubes. Exemple : On a utilisé pour le titrage 1,37 cc. d'hyposulfite N/200. On se reporte en ordonnées à la colonne marquant 1,3 et en abscisses à la colonne marquant 0,07. Le chiffre de glucose correspondant est de 0,111. Au cours du même dosage, le chiffre obtenu pour l'essai à blanc est de 1,92. La table indique pour ce chiffre la valeur de 0,014. Le taux de la glycémie est finalement de $0,111 - 0,014 = 0,097$ pour cent, ou 0,97 pour mille centimètres cubes de sang.

Pour la plupart des auteurs qui se sont occupés du dosage du sucre du sang, la méthode de Hagedorn et Jensen semble, à l'heure actuelle, la meilleure. Pour notre part, nous lui trouvons de nombreux avantages. D'abord, — avantage qu'elle partage avec toutes les microméthodes et qui, en l'occurrence, a son importance — elle n'exige que 1/10 de cc. de sang, ce qui permet de ne faire chez l'homme, notamment, que des prélè-

vements par simple piqûre du lobule de l'oreille ou de la pulpe du doigt. Chez le chien, il est vrai, la ponction veineuse est toujours nécessaire, car il est difficile d'extraire un peu de sang de l'oreille de cet animal par piqûre. Mais, lorsque l'on doit faire de nombreux prélèvements, et nous verrons qu'ils sont de rigueur dans une étude précise, il n'est pas indifférent de n'avoir à retirer que quelques gouttes de sang, même par ponction veineuse.

On a proposé d'apporter à la méthode d'Hagedorn et Jensen de nombreuses variantes pour éviter la cause d'erreur la plus importante, inhérente à la méthode elle-même et qui est la filtration sur le coton. La filtration sur le coton peut fausser les résultats de trois façons : d'abord, le coton peut laisser diffuser dans l'eau des substances réductibles ; c'est cette erreur que la technique d'Hagedorn et Jensen cherche à éviter par le lavage du filtre à l'eau chaude avant la filtration. Ensuite, si le coton n'est pas assez tassé, il laisse passer des protéines et on obtient des chiffres trop élevés ; ou bien, si le coton est trop tassé, il retient de l'eau et par suite du glucose, donnant cette fois des chiffres trop faibles. Si l'on en croit Kramer et Steiner (88), le coton peut ainsi retenir de 4 à 12 centigrammes de glucose.

Cependant, aucune méthode tendant à modifier ce point de technique ne semble s'avérer parfaite à l'usage, exception faite peut-être de celle de Somogyi (136), si l'on en juge d'après les études comparatives faites par Carrasco Formiguera (34). Il n'est d'ailleurs pas difficile de toujours employer la même quantité de coton. On prend facilement l'habitude de le tasser au fond de l'entonnoir de la même façon, et on obtient, à tous coups, un filtrat parfaitement limpide. Il est probable ainsi que la même quantité de filtrat se trouve retenue chaque fois sur le filtre.

Etant donné qu'il s'agit d'une microméthode, il est nécessaire de faire les dosages avec la plus grande minutie pour éviter les erreurs. La technique d'Hagedorn et Jensen ne comporte d'ailleurs aucune difficulté. Signalons seulement la nécessité

d'employer des produits extrêmement purs. C'est ainsi que nous avons utilisé l'amidon soluble de Merck, dont le virage est de beaucoup le plus net, et les produits de Haen's qui nous ont toujours donné pleine satisfaction. Signalons également la nécessité de refroidir soigneusement les tubes au sortir du bain-marie, comme l'a montré Wildowson (146).

Au demeurant, la valeur d'une méthode d'analyses se juge surtout à ses résultats. Or, les trois dosages que nous faisons au début, les deux dosages que nous avons fait ensuite nous ont toujours donné des chiffres semblables. Souvent les valeurs obtenues concordaient exactement ; ou bien, il y avait une différence de 0,01 cc. d'hyposulfite employé, correspondant sur la table d'Hagedorn et Jensen à 1 ou 2 centigr. de glucose. Ce n'est que tout à fait exceptionnellement que nous avons trouvé des différences plus fortes.

Dans nos expériences chez le chien normal, à jeun depuis 24 heures, en employant la technique précédente, nous avons obtenu des valeurs de glycémie variant de 0,80 gr. à 1 gr. 20. Il nous semble donc que les réserves que Pinelli et Corbia (120) font au sujet de la méthode d'Hagedorn et Jensen, et de toutes les techniques basées sur la réduction des sels de fer, qu'ils accusent de donner des résultats trop élevés, sont loin d'être fondées. Il est vrai que Kramer et Steiner (88) font à la même méthode le reproche de donner des chiffres trop faibles.

Nous avons aussi essayé, ces derniers temps, la modification que Carrasco Formiguera (33) a proposée à la méthode d'Hagedorn et Jensen, en employant, comme Hams en avait montré la possibilité, une solution deux fois plus concentrée de ferri-cyanure et de l'hyposulfite N/100. En pratiquant parallèlement des dosages avec la méthode d'Hagedorn et Jensen type, nous avons obtenu par la technique de Carrasco Formiguera des différences parfois très élevées, tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre ; et nous avons été obligés finalement de revenir à la méthode d'Hagedorn et Jensen.

CHAPITRE II

REALISATION DES EXPERIENCES TECHNIQUE

1° CHOIX DES ANIMAUX.

De tous les animaux utilisables pour l'étude de l'action hypoglycémiant de l'insuline, le plus commode est le chien. Il présente des dispositions anatomiques veineuses qui se prêtent bien à des prises de sang répétées. Il a une glycémie plus stable que certains animaux, tels que le lapin par exemple. Il n'est pas d'une sensibilité extrême à l'insuline, et peut supporter des doses appréciables, susceptibles de déclencher des hypoglycémies notables sans provoquer d'accidents graves.

Nous avons donc toujours opéré chez des chiens de préférence de grande taille, afin de faciliter les ponctions veineuses. Les animaux étaient à jeun depuis la veille à midi, et maintenus le plus souvent attachés sur une gouttière de Farabœuf pendant toute la durée des expériences. Dès la fin de celles-ci, ils recevaient, chaque jour, toujours la même ration alimentaire, de façon à les maintenir dans des conditions de nutrition fixes.

2° DOSES D'INSULINE.

Nous avons cherché à employer des doses d'insuline suffisantes pour produire une hypoglycémie nette sans provoquer d'accidents. Au début de nos expériences, nous avons commencé par injecter une unité et demie d'insuline par kilogr. de poids du corps de l'animal. Mais cette dose était trop forte et, dans plusieurs cas, nous vîmes survenir des accidents, qui nous obligèrent à injecter du sérum glucosé et, par conséquent, à in-

terrompre l'expérience. Peu à peu, par tâtonnements, nous nous sommes arrêtés par la suite à la dose de $1/4$ à $1/3$ d'unité d'insuline par kilogr. On a ainsi chez le chien normal à jeun une belle courbe d'hypoglycémie d'intensité moyenne, particulièrement apte à apprécier les variations qui peuvent survenir dans sa production sous l'influence de facteurs intercurrents déterminés. Au début de nos recherches, nous pesions l'animal tous les jours, et calculions exactement en fonction du poids la quantité d'insuline à injecter. Mais nous nous sommes rendus compte qu'il n'y avait rien de mathématique à cet égard et que les effets obtenus sur la glycémie ne variaient guère en fonction des minimales variations des doses d'insuline injectées. Aussi, par la suite, quelles que fussent les modifications, d'ailleurs en général peu importantes, survenues dans le poids de l'animal au cours de nos observations, nous avons utilisé pour chaque chien, pendant tout le temps où il fut en expérience, la même dose d'insuline, calculée approximativement une fois pour toutes sur les bases exposées ci-dessus.

Nous avons employé indifféremment dans nos recherches l'insuline Léo ou l'Endopancrine, qui nous ont également donné des résultats excellents. Toutefois, afin d'éviter une erreur de titrage toujours possible, nous avons injecté à un même animal toujours la même dose d'un même échantillon d'insuline, prélevé dans le même tube ; ou, lorsque celui-ci était insuffisant dans un tube provenant du même lot de fabrication. Pour nos injections, nous avons adopté la seringue à insuline Léo, qui est d'une utilisation très pratique.

3° PRÉLÈVEMENTS DE SANG.

Le sang fut aspiré à la seringue par ponction veineuse, puis rapidement transvasé dans de petits tubes de verre, où, à deux reprises, à l'aide de deux pipettes de Marcano différentes, on préleva chaque fois 0,1 cc. de sang.

Les prises de sang furent faites tout d'abord dans les sa-phènes, puis, lorsque celles-ci ne furent plus utilisables, on dé-

nuda les fémorales, et enfin, si c'était nécessaire, les jugulaires. Nous avons remarqué que la dénudation d'une veine pouvait modifier momentanément la glycémie. Voici par exemple les chiffres trouvés dans un cas : Avant la dénudation : 0,99 gr. ; après la dénudation (de 5 minutes en 5 minutes), 1,11 ; 1,11 ; 1,14 ; 1,04 gr. pour mille. Aussi, nous avons eu soin de faire cette petite intervention toujours un certain temps (une heure au moins) avant le début de l'expérience. Mieux encore, nous avons généralement pratiqué les dénudations le matin, pour les expériences devant être faites l'après-midi par exemple.

4° DÉTERMINATION DE LA GLYCÉMIE INITIALE.

Quel que soit le test que l'on choisisse pour apprécier l'importance d'une action hypoglycémiante, il est indispensable de commencer par établir d'une manière aussi précise que possible le taux de la glycémie avant l'injection d'insuline. A priori, ceci ne paraît comporter aucune difficulté : il semble qu'il puisse être suffisant de faire un dosage immédiatement avant l'injection. Cependant, si l'on fait plusieurs prises de sang avant d'administrer l'insuline, on s'aperçoit qu'on n'obtient que très exceptionnellement des valeurs identiques, même lorsque les chiens sont rigoureusement à jeun et maintenus au repos complet. Généralement, si on fait trois prélèvements de sang à cinq minutes d'intervalle par exemple, on obtient un certain taux de glycémie pour le premier dosage, une valeur plus élevée cinq minutes plus tard, l'élévation pouvant atteindre 15 centigr., et à la troisième prise, on a un chiffre intermédiaire entre les deux valeurs précédentes. Nous avons obtenu par exemple les chiffres suivants dans trois cas pris au hasard : 1 gr. 04, 1 gr. 12, 1 gr. 07 ; 0 gr. 98, 1 gr. 11, 1 gr. 06 ; 1 gr. 02, 1 gr. 05, 1 gr. 03. Ces différences s'accroissent, comme nous l'avons vu plus haut, si on pratique dans le même temps une dénudation des veines, mais aussi si les ponctions sont difficiles à faire et obligent à repiquer plusieurs fois, ou si l'animal est particulièrement turbulent. A cet égard, il faut remarquer que certains chiens sont

d'une placidité idéale. D'autres se montrent particulièrement récalcitrants lors des premières expériences ; mais, l'habitude aidant, il est rare qu'ils ne se calment pas par la suite et qu'ils ne permettent pas d'obtenir des résultats plus réguliers. De toutes façons, nous avons toujours fait un minimum de trois prises de sang avant l'injection d'insuline, et à des intervalles de temps d'au moins cinq minutes et souvent dix minutes ; et nous avons pris comme valeur de la glycémie initiale la moyenne des trois chiffres ainsi obtenus.

5° DÉTERMINATION DU POURCENTAGE DE CHUTE DE LA GLYCÉMIE ET DE LA COURBE D'HYPOGLYCÉMIE.

Nous avons vu au cours des chapitres précédents que, pour apprécier la valeur hypoglycémiante d'une certaine quantité d'insuline chez un animal donné, la méthode usuellement employée par la grande majorité des auteurs a consisté à établir le pourcentage de chute de la glycémie dans un temps déterminé. Après avoir établi la glycémie à jeun et injecté l'insuline, on fait soit un dosage un certain temps après l'injection, par exemple deux heures dans les cas d'inoculation sous-cutanée, ou une demie heure dans le cas d'injection intraveineuse ; soit des dosages répétés de demie heure en demie heure pour établir une courbe. Ces renseignements obtenus, on répète l'expérience en faisant intervenir cette fois le facteur dont on veut étudier l'influence sur l'action hypoglycémiante de l'insuline.

Pendant plus d'un an, nous avons ainsi conduit nos recherches, pratiquant des dosages de glycémie de demi-heure en demi-heure pendant trois heures. Nos expériences ont porté sur 16 chiens. Mais les résultats que nous avons obtenus furent si imprécis et si contradictoires que nous avons dû modifier notre technique.

Pour établir d'une manière précise un pourcentage de chute de glycémie, il est de toute nécessité en effet de pratiquer des dosages fréquemment répétés, surtout pendant la période d'hypoglycémie maxima ; car l'observation des faits montre que

même lorsqu'on opère dans des conditions rigoureusement identiques, la diminution du taux du sucre sanguin ne s'effectue pas toujours régulièrement dans le même laps de temps. Inoculé chaque fois dans les veines avec des quantités égales d'insuline, le même chien peut, dans des conditions d'expérience pourtant rigoureusement identiques, faire son hypoglycémie maxima à des moments variant de la 20^e à la 45^e minute ; et si on prend les chiffres de la trentième minute par exemple, on obtient des résultats inexacts. Voici, pour illustrer cette vérité, les chiffres que nous avons obtenus chez notre chien 20 (tableau 1) :

TABLEAU 1

	CHUTE maxima	CHUTE à la 30 ^e minute	DIFFÉRENCE	MOMENT de chute max.
Chien 20	39%	32%	— 7%	35'
	40%	40%	— 0%	30'
	48%	22%	— 26%	40'
	44%	28%	— 16%	45'
	45%	36%	— 9%	45'

La conclusion qui s'impose est qu'il faut pratiquer des dosages fréquents. Ceux-ci n'ont d'ailleurs pas pour seul avantage de permettre de calculer plus rigoureusement le pourcentage de chute maxima du sucre du sang. Ils conduisent encore à établir, d'une manière beaucoup plus précise, la forme de la courbe d'hypoglycémie, ce qui peut avoir son importance, et à relever à ce point de vue des détails sur lesquels nous reviendrons, tels que les hyperglycémies passagères qui se produiraient, d'après certains auteurs, aussitôt après l'injection d'insuline, et l'élévation primaire signalée par Thayssen (114) au début de la phase de restauration de la glycémie. Enfin et surtout, les dosages rapprochés permettent de mesurer exactement les aires d'hypoglycémies, dont la valeur nous paraît être la plus représentative de l'action hypoglycémiante de l'insuline, comme nous le verrons au chapitre suivant.

Au cours de nos expériences, nous avons pratiqué des dosages

de cinq minutes en cinq minutes, au moins pendant la période d'hypoglycémie maxima, et, par tâtonnements, sachant que celle-ci se produit plus vite après les injections intraveineuses qu'après les injections sous-cutanées, nous avons fixé les horaires de nos prises de sang de la façon suivante, les temps étant calculés en minutes :

**Temps de prélèvement du sang pour dosages
de la glycémie après les injections d'insuline :**

Après les injections intraveineuses : 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 180.

Après les injections sous-cutanées : 15, 30, 45, 60, 70, 80, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 135, 150, 165, 180, 195, 210, 225, 240, etc...

On voit d'après les chiffres précédents que l'hypoglycémie maxima se produit ordinairement chez le chien normal entre 20 et 50 minutes après les injections dans les veines, et entre 90 et 140 minutes après les injections sous-cutanées.

C'est dans cet intervalle de temps que la glycémie risque de présenter des oscillations, dont la méconnaissance peut fausser l'appréciation de la valeur exacte de l'hypoglycémie produite, tant en ce qui concerne la chute maxima du sucre sanguin, que la période pendant laquelle cette chute maxima se maintient (Plateau d'hypoglycémie maxima).

En dehors de cette phase durant laquelle s'inscrit le fond même de la courbe d'hypoglycémie, les prises de sang peuvent être un peu plus espacées, car les lignes d'effondrement et de restauration de la glycémie sont plus régulières, comme nous le verrons dans les chapitres ultérieurs. Seul, le dépistage de l'hyperglycémie initiale exige des dosages rapprochés au début de l'expérience. Nous reviendrons sur cette question.

6° DURÉE DE L'EXPÉRIENCE.

Elle fut, en principe, de trois heures pour les injections intraveineuses. Chez le chien normal à l'état de veille, avec les doses

d'insuline que nous avons employées, cette période fut toujours suffisante pour permettre d'observer le retour du taux du sucre sanguin à la normale. Le plus souvent, même, la restauration de la glycémie s'est effectuée en beaucoup moins de temps.

Après les injections sous-cutanées, avec les mêmes doses, il faut prolonger les prises de sang pendant cinq heures et plus.

Il va de soi que, dans un cas comme dans l'autre, rien ne doit être changé aux conditions auxquelles l'animal est soumis (jeûne, repos), jusqu'à ce que l'expérience soit complètement terminée.

7° MODIFICATIONS A APPORTER A LA TECHNIQUE PRÉCÉDENTE SUIVANT LES CONDITIONS D'EXPÉRIENCE.

L'horaire des dosages de la glycémie et la durée d'observation des animaux doivent être naturellement modifiés chaque fois que l'effet hypoglycémiant de l'insuline se trouve déplacé dans le temps. Nous verrons dans les chapitres ultérieurs les résultats obtenus à cet égard chez les animaux chloralosés, néphrectomisés ou urétérotomisés; et nous mentionnerons à ce moment les quelques modifications que l'observation des faits nous a obligés à apporter à la technique précédente.

CHAPITRE III

DES TESTS D'APPRECIATION DE LA VALEUR D'UNE HYPOGLYCEMIE PRODUITE PAR UNE DOSE DONNEE D'INSULINE

Toute étude sur l'action hypoglycémiante de l'insuline exige la détermination de tests permettant de comparer d'une expérience à l'autre la valeur de l'effet produit sur le taux du sucre sanguin.

Nous avons vu que les données sur lesquelles la plupart des auteurs se sont appuyés dans leurs recherches à cet égard sont surtout représentées par l'établissement d'une courbe d'hypoglycémie et l'évaluation du pourcentage de chute de la glycémie dans un temps donné.

1° LA COURBE DE L'HYPOGLYCEMIE.

Elle donne une idée certaine de l'intensité et de la rapidité de l'action exercée par l'insuline, ainsi que du temps plus ou moins long que met l'organisme à rétablir le taux du sucre sanguin. Elle permet également d'observer certains détails que nous avons déjà signalés et dont nous reparlerons dans la deuxième partie, tels que l'hyperglycémie insulinique initiale ou la phase d'élévation primaire de Thyssén.

Mais les renseignements fournis par cette courbe sont essentiellement approximatifs et ne permettent que des comparaisons grossières, même si l'on prend soin de multiplier les dosages pour accuser les détails. Il est clair que pour apprécier plus minutieusement les différences, il faut avoir des valeurs exprimées en chiffres et comparables entre elles. On voit, par exemple,

sur la figure 1, deux courbes qui paraissent assez semblables l'une à l'autre et qui correspondent cependant à des hypoglycémies de grandeurs très inégales.

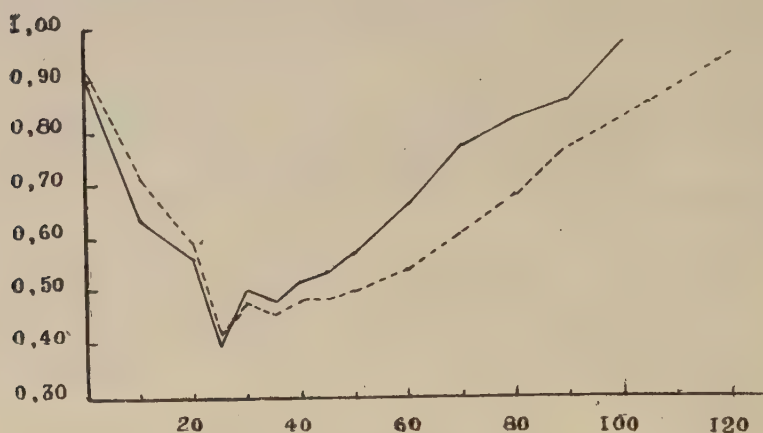


FIG. 1. — Courbes d'hypoglycémie de même allure, avec des aires d'hypoglycémie différentes (22 cm² 71 et 29 cm² 14).

Réduction de 1/4.

2° LE POURCENTAGE DE CHUTE EN UN TEMPS DONNÉ.

Nous avons déjà fait la critique de cette valeur. Son grave inconvénient vient de ce que, chez le même animal, l'hypoglycémie déterminée par une même quantité d'insuline, administrée dans des conditions identiques, ne se déroule pas toujours rigoureusement dans un égal laps de temps. Ceci ne signifie pas cependant que la valeur réelle de l'hypoglycémie produite ait été chaque fois très différente. C'est pourquoi nous avons insisté sur la nécessité de substituer au pourcentage de chute dans un temps donné le pourcentage de chute maxima.

3° LE POURCENTAGE DE CHUTE MAXIMA.

Il est aisé à établir, lorsqu'on emploie la technique indiquée au chapitre précédent. Ce test fournit, sans aucun doute, un renseignement important sur l'intensité du processus hypogly-

cémiant provoqué par l'insuline. Mais il ne saurait suffire à mesurer la valeur de ce processus ; car le chiffre obtenu ne rend pas compte du temps pendant lequel l'hypoglycémie se maintient. Un simple coup d'œil jeté sur le graphique 2, où l'on voit deux courbes obtenues chez le même chien, courbes présentant le même pourcentage de chute maxima et traduisant pourtant

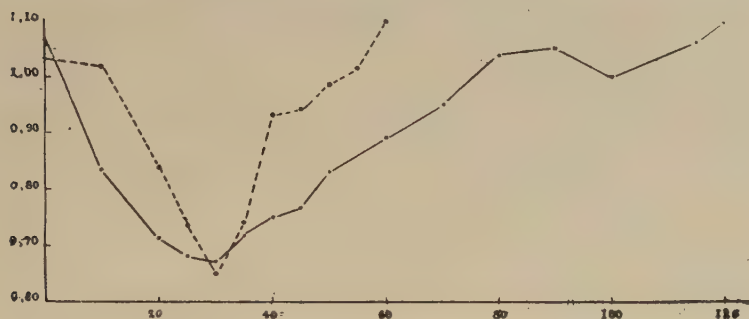


FIG. 2. — Courbes d'hypoglycémie après injections intraveineuses de mêmes doses d'insuline chez le même chien. Pourcentages de chute maxima identiques (36 %) ; aires d'hypoglycémie très différentes (8 cm^2 20 et 30 cm^2 16).

Réduction de 1/4.

des hypoglycémies de valeurs très différentes, suffit à illustrer cette vérité. Nous verrons d'ailleurs que les hypoglycémies maxima produites après les injections intraveineuses et celles que déterminent les injections sous-cutanées de quantités égales d'insuline sont souvent les mêmes. Cependant l'action hypoglycémiante de l'insuline administrée sous la peau est beaucoup plus grande que celle de l'insuline injectée dans les veines.

Inversement, une hypoglycémie de faible intensité, mais de durée prolongée, peut représenter une valeur d'activité de l'insuline très voisine de celle qu'offre une chute du sucre sanguin plus prononcée, mais passagère, pourvu que l'on emploie, pour déterminer ces valeurs, des tests d'appréciation comparables entre eux. L'exemple fourni par la figure 3 est caractéristique à cet égard.

Il est d'ailleurs curieux de noter que s'il est des chiens qui, inoculés dans des conditions identiques, avec d'égales quantités

d'insuline, présentent souvent des chutes maxima à peu près semblables du sucre sanguin, il en est d'autres qui donnent à cet égard des résultats très variables. Ainsi, après des injections intraveineuses, nous avons obtenu, chez le chien 17, des chutes

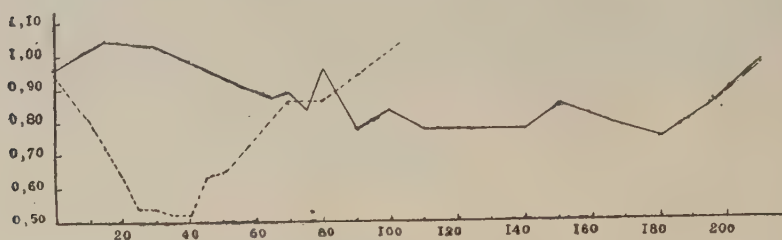


FIG. 3. — Courbes d'hypoglycémie avec des pourcentages de chute très différents (24 et 46 %), les aires d'hypoglycémie étant pratiquement égales (20 cm²).

Réduction de moitié.

de 38, 37, 38 et 38 % ; chez le chien 20, de 39, 40, 47, 44 et 45 % ; tandis que le chien 18 présenta des diminutions de glycémie de 35, 50, 41, 56 et 41 % ; et le chien 27, des pourcentages de chute variant de 21 à 48 %. Pourtant, les valeurs réelles des hypoglycémies produites, appréciées par les tests dont nous parlerons ultérieurement, ne présentèrent pas toujours dans tous ces cas des différences aussi accusées.

Il n'en reste pas moins que le pourcentage de chute maximum de la glycémie constitue un test intéressant dans l'appréciation d'une hypoglycémie produite par une quantité déterminée d'insuline, en ce qu'il donne une idée de l'intensité de l'action de l'insuline à un moment donné ; mais, ce test a le grave défaut de ne renseigner ni sur la rapidité avec laquelle cette action se produit, ni sur la durée pendant laquelle elle se fait sentir, ni sur le temps que met la glycémie à revenir à la normale.

4° TEMPS DE PRODUCTION DE L'HYPOGLYCÉMIE MAXIMA ET INDEX D'ASSIMILATION DE NORGAARD ET THAYSSSEN.

Dans des recherches faites chez l'homme, après injections intraveineuses d'insuline, Norgaard et Hess Thayssen (114) ont appelé la ligne de descente de la courbe d'hypoglycémie : ligne

d'assimilation, et la ligne d'ascension : ligne de restauration. Les auteurs admettent, en effet, que la phase de diminution du sucre sanguin correspond à celle pendant laquelle l'utilisation des glucides s'opère dans les tissus. Or, tenant compte surtout de la rapidité avec laquelle cette diminution du sucre sanguin se produit, ils ont proposé d'apprécier la valeur des effets exercés par l'insuline sur la nutrition par ce qu'ils appellent *l'index d'assimilation*, qui correspond à la perte de glucose pour cent et par minute. On obtient très simplement cet index en divisant le chiffre représentant le pourcentage de chute maxima par le nombre de minutes écoulées depuis l'injection d'insuline jusqu'au moment où s'est produit cette chute maxima.

Chez l'homme normal, à jeun, ayant reçu 12 unités d'insuline Léo dans les veines, cet index peut varier d'un sujet à l'autre de 1,7 à 3,3, soit de 100 %. Mais chez le même individu, il ne varie que de 2,9 à 3,3, soit de 15 % ; et se montre par conséquent relativement fixe. Chez le diabétique, l'index est fortement diminué.

Nous avons calculé, chez nos chiens, l'index d'assimilation de Norgaard et Thayssen, dans l'espoir que ce test pourrait nous servir de moyen de comparaison dans nos expériences. Mais, si chez quelques animaux nous avons pu obtenir des chiffres assez voisins, dans la grande majorité des cas, nous avons observé des écarts considérables, ainsi qu'il ressort du tableau suivant, dont les résultats ont été établis après injections intra-veineuses (*tableau II*).

TABLEAU II

Index d'assimilation chez le chien normal :

CHIEN 17	CHIEN 18	CHIEN 20	CHIEN 21	CHIEN 22	CHIEN 23
1,52	1,10	1,11	1,00	1,55	2,10
1,20	1,66	1,03	2,10	0,68	2,10
1,20	2,05	2,20	0,99	0,60	1,53
1,20	2,24	0,99	2,10	2,50	2,10
	1,36	1,00	2,10		
			2,50		

On voit par ces exemples que, si, chez le chien 17, l'index d'assimilation n'a varié que de 22 % ; chez le chien 22, par contre, nous avons obtenu des chiffres allant du simple au quadruple. Il est bien difficile dans ces conditions de se baser sur une valeur aussi peu constante.

Le fait n'est d'ailleurs pas surprenant, puisque nous avons vu que chez le même chien la chute maxima d'hypoglycémie pouvait se produire à des intervalles de temps très différents d'une expérience à l'autre. La connaissance de ces intervalles suffit, d'ailleurs, pour nous, à caractériser la rapidité d'action de l'insuline ; et, du point de vue expérimental tout au moins, nous ne voyons pas quelle précision peut apporter l'adjonction à cette valeur d'un indice plus compliqué, qui n'ajoute cependant rien de nouveau.

Il est vrai que, dans l'esprit des auteurs précédents, l'index d'assimilation est destiné, comme son nom l'indique, à concrétiser l'importance des phénomènes d'assimilation produits dans l'organisme par l'insuline. Mais, à cet égard, le test proposé par Norgaard et Thayssen est notoirement insuffisant. Il semble impliquer, en effet, que la valeur de l'action déterminée par une quantité donnée d'insuline ne dépend que de l'importance de la chute maxima et de la rapidité avec laquelle elle se constitue à partir du moment où a été pratiquée l'injection. Mais l'intensité d'une action hypoglycémiante n'est pas fonction de sa date d'apparition. Les auteurs précédents n'ont appliqué leur indice qu'au cas des injections intra-veineuses d'insuline, dont l'effet est ordinairement rapide. Après les injections sous-cutanées, l'hypoglycémie se produit plus tardivement. Disons-nous pour cela que les phénomènes d'assimilation qu'elle provoque sont moindres ? Même après les injections intraveineuses d'ailleurs, le début de l'hypoglycémie peut se produire plus ou moins précocement. Ceci n'influe pas forcément sur la rapidité et l'intensité avec laquelle la glycémie s'effondre à partir de ce moment.

De plus, lacunes plus graves, l'index d'assimilation ne traduit ni la durée d'hypoglycémie maxima, ni le temps que met la

glycémie pour revenir à son taux normal. Or, entre la ligne de descente et la ligne d'ascension, il s'intercale, d'une manière constante après injection sous la peau et parfois aussi après injection dans les veines, du moins chez le chien normal, une ligne plus ou moins horizontale, qui traduit la période pendant laquelle l'effet hypoglycémiant maximum se maintient, et, par

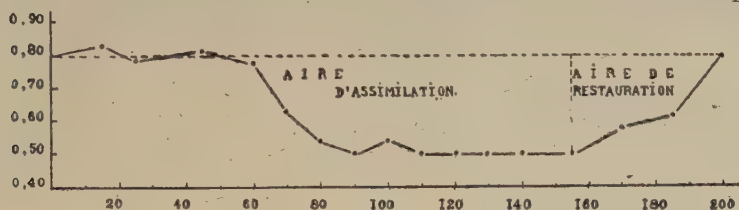


FIG. 4. — Plateau d'hypoglycémie maxima après une injection sous-cutanée d'insuline.

Réduction de moitié.



FIG. 5. — Plateau d'hypoglycémie maxima après une injection intraveineuse d'insuline.

Réduction de 1/5.

conséquent, les phénomènes d'assimilation se prolongent (fig. 4 et 5). De ce plateau d'hypoglycémie, pourtant, l'index de Norgaard et Thayssen ne tient pas compte.

D'autre part, la discrimination établie par les auteurs précédents entre les deux phases d'une action hypoglycémiante produite par l'insuline peut se justifier. Nous utiliserons cette notion pour notre part, comme nous le verrons plus loin. Mais il

faut bien convenir cependant qu'il ne s'agit là que de distinctions relatives; car s'il est vrai que les phénomènes d'assimilation se poursuivent surtout pendant la phase où la glycémie diminue, par suite de l'utilisation des glucides dans les tissus, il est évident, tout de même, qu'ils ne cessent pas brusquement dès que la courbe commence à remonter sous l'influence de la mobilisation, par l'organisme, des réserves glycogéniques. Aussi nous paraît-il plus conforme à la vérité de ne tenir compte des données signalées par Norgaard et Thayssen qu'à titre de renseignement supplémentaire, destiné seulement à compléter les notions fournies par un test plus général, englobant dans sa valeur la somme des effets produits. Ce test nous paraît être représenté par l'aire d'hypoglycémie totale.

5° AIRE D'HYPOGLYCÉMIE TOTALE.

Les considérations précédentes nous ont amené, avec M. E. Aubertin, à étudier, comme test d'appréciation de l'action hypoglycémiante de l'insuline, l'aire d'hypoglycémie totale, qui nous a paru susceptible de traduire la somme des effets produits sur la glycémie, à la fois par l'action de l'insuline et les réactions qu'elle suscite.

On sait quels services peut rendre en clinique le calcul des aires d'hyperglycémies provoquées par l'ingestion de glucose, pour l'appréciation de la tolérance aux glucides. Inversement, Sendrail a proposé une épreuve de tolérance à l'insuline, qui consiste à calculer l'aire d'hypoglycémie produite par une dose donnée de cet extrait. Si les cliniciens ont estimé pouvoir déceler d'une manière plus précise des troubles pathologiques, en comparant les aires d'hyper ou d'hypoglycémie chez les sujets normaux et les malades, pourquoi les expérimentateurs n'essayeraient-ils pas d'adopter des tests de cet ordre, qui sont si pratiques, pour comparer les résultats obtenus dans leurs diverses expériences?

Les aires établies en clinique restent forcément très approxi-

matives, car on ne peut pratiquer que des dosages espacés. En expérimentation, il est aisé de serrer les phénomènes de plus près et d'établir des courbes plus exactes, comme nous l'avons indiqué précédemment. A priori, on pourrait craindre cependant qu'une telle précision ne rendît les calculs trop complexes, en raison des multiples incidents de courbe qui peuvent ainsi s'inscrire sous l'influence des diverses variations observées dans le taux de la glycémie. Mais il n'y a là, en réalité, aucune difficulté appréciable.

Pour déterminer les aires, nous avons utilisé du papier millimétrique sur lequel nous avons inscrit en ordonnées les taux glycémiques évalués de cinq minutes en cinq minutes (au moins pendant la période d'hypoglycémie maxima, comme nous l'avons déjà dit), et en abscisses les temps évalués en minutes, le centigramme-minute étant pris comme unité de mesure. L'aire d'hypoglycémie est représentée par la surface comprise entre la courbe ainsi délimitée et une ligne horizontale partant du niveau de glycémie initiale et coupant la courbe précédente au moment où elle est revenue à cette valeur (*voir figures 4 et 5*). Le calcul peut alors se faire de deux façons, suivant que l'on utilise les procédés géométriques ordinaires, ou que, beaucoup plus simplement, on procède par pesées.

Dans le premier cas (*fig. 6*), on commence par compter le nombre de carrés pleins de 10 mm. de côté contenus dans l'aire. Leur surface est aisée à déterminer. Puis, on délimite dans les carrés incomplets, qui sont traversés par la courbe, autant de triangles et de rectangles qu'il est nécessaire, pour couvrir tous les espaces inscrits en dehors des carrés pleins, ainsi qu'on peut le voir dans la figure 6; et on évalue les aires de chacun de ces triangles et de ces rectangles ¹. L'addition de toutes ces valeurs donne le chiffre représentant l'aire d'hypoglycémie totale.

Dans le deuxième cas, on découpe exactement, avec des ciseaux, l'aire inscrite sur le papier millimétrique et on pèse ce

1. Nous rappelons que le calcul de l'aire d'un triangle s'obtient en multipliant la base par la moitié de la hauteur; et celui d'un rectangle ou d'un carré en multipliant la base par la hauteur.

morceau de papier. On découpe de même une aire carrée, de surface aisée à calculer et on pèse ce deuxième morceau de papier. Par une simple règle de trois, il est facile de calculer la valeur de l'aire d'hypoglycémie.

Nous avons maintes fois contrôlé ces deux méthodes de calcul l'une par l'autre et obtenu des chiffres de même ordre, à quelques millimètres carrés près.

Dans des conditions d'expériences identiques, les aires d'hy-

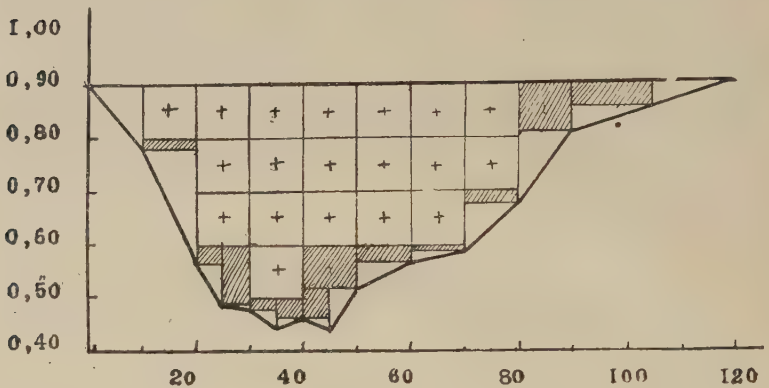


FIG. 6. — Calcul d'une aire d'hypoglycémie. Le morcellement de l'aire totale en carrés, triangles et rectangles, pour le calcul de l'aire.

Réduction de 1/4.

poglycémie sont généralement de grandeur comparable chez le même animal, comme on pourra s'en rendre compte à la lecture des tableaux inscrits dans la deuxième partie de ce travail. Ceci montre que, si le taux d'hypoglycémie maximum, la durée de l'hypoglycémie, le temps de retour de la glycémie à la normale peuvent varier d'une expérience à l'autre, malgré des conditions identiques chez le même animal, il s'établit cependant une sorte de compensation entre ces divers facteurs, grâce à laquelle la valeur globale de l'hypoglycémie produite varie dans des limites moins importantes. De temps à autre cependant, on peut obtenir un chiffre franchement aberrant, dont il n'est pas toujours aisé de discerner la raison. Si les résultats obtenus

par ailleurs, à plusieurs reprises, sont concordants, il semble permis de ne pas tenir compte de ces chiffres anormaux dans l'établissement des moyennes.

L'aire d'hypoglycémie totale représente donc un test précieux d'appréciation de la valeur hypoglycémiante de l'insuline. Ce test traduit l'importance réelle et globale de l'hypoglycémie produite. Il demande cependant à être complété par des données supplémentaires, car il ne renseigne ni sur la rapidité d'action de l'insuline, ni sur son effet maximum, ni sur la durée du processus hypoglycémiant, ni sur l'importance respective des phases d'assimilation et de restauration. La chute maxima de glycémie et le temps au bout duquel elle survient peuvent suppléer à cette insuffisance en ce qui concerne les deux premiers points. Il s'agit donc de trouver d'autres tests pour répondre aux autres nécessités.

6° AIRE D'HYPOGLYCÉMIE PAR MINUTE.

Pour apprécier la durée de l'hypoglycémie, on peut calculer le temps écoulé entre le moment où commence la chute de la glycémie et le moment où celle-ci revient à son taux initial. Il nous a semblé plus expressif de calculer l'aire d'hypoglycémie par minute, valeur qui donne une meilleure idée de l'intensité du processus en fonction du temps, et qui a, de plus, l'avantage d'être beaucoup plus constante chez le même animal, comme on peut le voir sur les tableaux inscrits dans les quatre autres parties de cette thèse, réserve faite de quelques chiffres aberrants. Une seule particularité mérite à cet égard d'être mentionnée. De nombreux auteurs ont signalé la production d'une hyperglycémie passagère après l'injection d'insuline. Nous reviendrons sur cette question ultérieurement. Disons seulement qu'il va de soi que, pour calculer l'aire d'hypoglycémie par minute, il faut ne tenir compte que du temps écoulé entre le moment où la glycémie commence à descendre et le moment où elle revient à son taux initial (*fig. 7*).

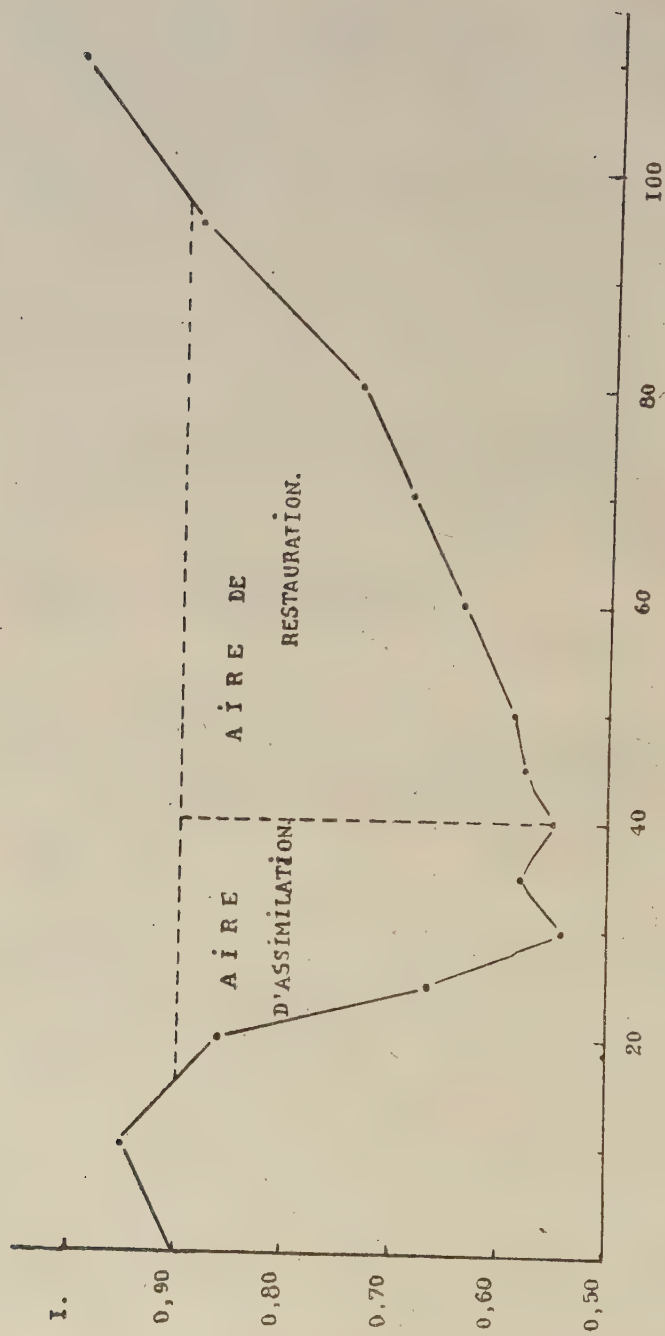


FIG. 7. — Hyperglycémie initiale : l'aire d'hypoglycémie commence seulement à la seizième minute.
Réduction de 1/5.

7° AIRE D'ASSIMILATION ET AIRE DE RESTAURATION
TOTALES ET PAR MINUTE.

Comme nous l'avons dit plus haut, nous ne croyons pas que les phénomènes d'assimilation provoqués par l'insuline s'arrêtent au moment où la courbe de glycémie commence à remonter. Il n'en reste pas moins qu'ils sont naturellement plus intenses pendant toute la période où la glycémie s'effondre et où elle reste basse. De même, les efforts faits par l'économie pour limiter les effets de l'hypoglycémie insuliniennne doivent se produire très rapidement ; et le début de la ligne d'ascension n'indique vraisemblablement que le moment où la réaction de l'organisme commence à dominer l'action de l'insuline. Il n'en est pas moins vrai cependant que c'est surtout pendant la phase correspondant à la deuxième partie de la courbe d'hypoglycémie que cette réaction atteint son effet maximum. Il n'est donc pas illogique de considérer séparément les portions de l'aire d'hypoglycémie totale qui correspondent, au moins d'une manière prédominante, aux phénomènes d'assimilation et de restauration. Certes, les deux valeurs ainsi obtenues dépendent en grande partie l'une de l'autre, car le retour de la glycémie à la normale se fait évidemment d'autant plus vite que cette glycémie a été moins profondément modifiée par l'insuline. Mais, il est clair également que l'aire d'assimilation est d'autant plus étendue que l'effet de l'insuline est plus important et plus prolongé ; et que l'aire de restauration est elle-même d'autant plus faible, que la quantité de glycogène mobilisé est plus grande. Ces deux valeurs permettent donc de discerner approximativement l'importance de l'action insuliniennne et la grandeur de la réaction de l'organisme, et leur étude n'est pas sans intérêt. Ici aussi, le calcul de ces aires par minute donne une idée de l'intensité de ces deux processus dans le temps.

Pour délimiter les aires d'assimilation et de restauration, il suffit de tracer une ligne verticale passant par le point initial de la courbe de restauration, les deux aires s'inscrivant respectivement à gauche et à droite de cette ligne.

Après les injections sous-cutanées d'insuline, la détermination du point initial de la courbe de restauration est ordinairement facile et se place à la fin d'un plateau d'hypoglycémie en général très net et plus ou moins prolongé (*fig. 4*).

Après les injections intraveineuses, les choses ne se passent pas toujours aussi simplement; et trois cas sont à considérer. Dans quelques cas, la glycémie descend brusquement, l'hypoglycémie ne se maintient pas et la courbe remonte aussitôt jusqu'au moment où elle atteint sa valeur initiale. Il est clair que la ligne de démarcation entre les deux aires passe ici par le sommet de l'angle aigu ainsi formé (*fig. 8*).



FIG. 8. — Démarcation aisée entre les aires d'assimilation et de restauration. Injection intraveineuse d'insuline.

Réduction de $1/4$.

Dans d'autres cas, la courbe, avant de remonter franchement, décrit un plateau plus ou moins horizontal, comme dans le cas d'une injection sous-cutanée: le point initial de la courbe de restauration s'inscrit ici aussi au début de la ligne d'ascension (*fig. 5*).

Enfin, dans une troisième série de faits, après être descendue au maximum, la glycémie remonte, puis redescend souvent à un taux voisin du taux d'hypoglycémie maximum et décrit ainsi une ou plusieurs ondes avant de remonter d'une façon définitive. Nous pensons qu'il faut assimiler la période d'oscillations médianes à un plateau d'hypoglycémie et ne tracer la ligne de séparation des deux aires qu'au début de la ligne s'élevant définitivement (*fig. 9*).

Comme on le voit, le plus souvent, on peut distinguer assez aisément les deux aires d'assimilation et de restauration. Il est



Fig. 9. — Séparation des aires d'assimilation et de restauration après une oscillation de la glycémie pendant la phase d'hypoglycémie maxima.

Réduction de 1/4.

cependant des cas où l'hésitation reste permise. Il en est ainsi notamment quand la ligne d'hypoglycémie remonte si lentement ou si irrégulièrement qu'on ne sait où faire commencer l'aire

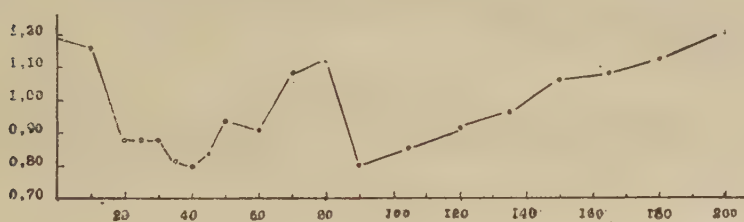


Fig. 10. — Difficultés de la démarcation entre les aires d'assimilation et de restauration. Courbe après une injection intraveineuse d'insuline.

Réduction de moitié.

de restauration (fig. 10). Dans les diverses courbes obtenues de manière identique chez le même chien, il en est généralement, cependant, qui se prêtent bien au calcul des deux aires ; et qui, par analogie, permettent de les différencier aussi dans ces cas complexes. D'ailleurs, les erreurs qui peuvent exister

d'une expérience à l'autre dans la délimitation des aires d'assimilation et de restauration se trouvent corrigées en grande partie, si l'on tient compte non plus des aires elles-mêmes, mais de leur valeur par minute.

8° RÉPÉTITION DES EXPÉRIENCES.

Quel que soit le soin que l'on apporte à ne pas faire varier les conditions d'observation d'une expérience à l'autre, lorsqu'on veut établir l'effet produit, chez un même animal, par une même quantité d'insuline, il est rare que l'on obtienne des résultats rigoureusement identiques. Ils sont seulement comparables entre eux. Il est donc indispensable, avant de faire intervenir un facteur nouveau, de commencer par répéter l'expérience préliminaire plusieurs fois, pour établir une moyenne. Bien entendu, il faut opérer de même lorsqu'on étudie ensuite l'action de ce facteur nouveau.

De temps à autre, on peut observer des chiffres franchement aberrants, au cours d'une expérience pourtant conduite apparemment de la même façon que dans les cas similaires. Il est souvent difficile alors de discerner la cause de cette anomalie. Interroger un organisme vivant n'équivaut pas à éprouver une machine à calculer, et bien des inconnues peuvent échapper. Il semble cependant logique de ne pas tenir compte de ces cas dans l'établissement des moyennes, si, par ailleurs, les chiffres obtenus à plusieurs reprises sont à peu près concordants.

D'une manière générale, il est curieux de noter que les chiens peuvent se classer en deux catégories au point de vue de la régularité de l'action hypoglycémiante de l'insuline. Il y a les bons et les mauvais, les constants et les inconstants, ceux qui donnent d'une manière régulière d'une expérience à l'autre des résultats remarquablement fixes, et ceux, au contraire, dont les réactions sont difficiles à cadrer dans des limites assez étroites. On trouvera plusieurs exemples susceptibles d'illustrer ce fait d'observation dans les tableaux inscrits dans la deuxième partie de cette thèse. Il semble qu'il y ait des organismes jouissant d'un

certain équilibre, fait d'une sensibilité déterminée vis-à-vis de l'insuline et d'une réactivité parfaitement mesurée à son action.

D'autres, au contraire, paraissent dans un état d'équilibre instable à cet égard et présentent des réflexes d'une grande variabilité d'un jour à l'autre vis-à-vis d'une dose pourtant toujours égale d'insuline. Ce phénomène n'est d'ailleurs pas spécial au chien. En clinique humaine, de même, ainsi que nous le fit remarquer M. E. Aubertin, ne voit-on pas, par exemple, des diabétiques qui égalisent les effets produits sur leur glycémie par les injections bi ou triquotidiennes d'insuline de telle manière qu'on trouve régulièrement chez eux, le matin à jeun, une glycémie voisine de la normale, et cela, sans que les patients ressentent jamais le moindre trouble d'hypoglycémie? Inversement, on peut observer des malades qui, bien que traités pourtant de la même façon, présentent des à-coups alternatifs d'hypo et d'hyperglycémie souvent considérables, à-coups qui ne sont pas toujours sans s'extérioriser cliniquement. De même, au cours des cures d'engraissement, il est des sujets qui présentent une tolérance remarquable et régulière à l'action du médicament, et d'autres qui, au contraire, toutes choses étant égales par ailleurs au point de vue du régime, peuvent, à certains jours, montrer une sensibilité anormale.

Il va de soi qu'en expérimentation, il y a intérêt, lorsqu'on veut observer l'effet d'un facteur donné sur l'action hypoglycémiante de l'insuline, à ne retenir pour cette étude que les animaux chez lesquels les expériences préliminaires ont abouti à des résultats assez réguliers.

Enfin, il est à peine besoin de remarquer qu'il ne faut pas conclure de résultats obtenus chez un animal à des phénomènes de même grandeur chez un autre animal. L'effet produit par une même quantité d'insuline et administrée de manière semblable chez plusieurs chiens normaux de même poids et d'âge identique, soumis à des conditions d'expériences analogues, peut varier dans des proportions importantes. L'étude comparative des actions hypoglycémiantes déterminées par des quan-

tités égales d'insuline n'est donc possible d'une expérience à l'autre que chez un même sujet.

Cependant, pour pouvoir tirer des conclusions précises sur l'influence que peut exercer un facteur donné sur l'action hypoglycémiant de l'insuline, il est nécessaire de voir cette influence s'exercer toujours dans le même sens, sinon avec la même intensité, chez plusieurs animaux. Et la répétition des expériences chez plusieurs sujets n'est pas moins nécessaire que la répétition des épreuves chez chacun d'entre eux.

CONCLUSIONS

Pour étudier l'effet d'un facteur donné sur l'action hypoglycémiante d'une quantité déterminée d'insuline, il faut opérer sur *plusieurs animaux*; *répéter les expériences à maintes reprises chez le même animal*, et s'attacher à établir d'une manière précise la valeur de l'hypoglycémie produite dans chaque cas.

L'établissement de *la courbe d'hypoglycémie* ne suffit pas à cet égard. Il faut obtenir des valeurs exprimées en chiffres et comparables d'une expérience à l'autre. De tous les tests que nous proposons dans ce but, le plus intéressant nous paraît représenté par *l'aire d'hypoglycémie totale*, qui donne une vue d'ensemble de l'importance du processus. Cette valeur demande cependant à être complétée par d'autres chiffres destinés à préciser les caractères secondaires de l'action insuliniennne. C'est ainsi qu'il faut établir, parallèlement à l'aire d'hypoglycémie totale :

1° *Le pourcentage de chute maxima* qui donne une idée de l'intensité du processus, mais ne suffit pas cependant à résumer, comme on le croit généralement, la valeur de l'hypoglycémie produite ;

2° *Le temps écoulé entre l'injection d'insuline et le moment où la chute maxima se produit*, ce qui montre la rapidité d'action de l'insuline ;

3° *Le temps dans lequel s'inscrit la courbe d'hypoglycémie*, ou mieux *l'aire d'hypoglycémie par minute*, qui établit une valeur moyenne de l'importance du phénomène, en fonction du temps ;

4° *Les aires d'assimilation et de restauration totales et par minute*, qui permettent, d'une manière d'ailleurs très relative, de discerner la part qui revient, dans l'hypoglycémie produite, à l'activité plus ou moins grande de l'insuline d'une part, et à la réaction plus ou moins vive de l'organisme de l'autre.

Pour établir ces diverses valeurs, il est indispensable de prolonger l'expérience chaque fois jusqu'au retour de la glycémie au taux normal et de pratiquer des dosages fréquents et rapprochés.

Il est évident qu'il serait très intéressant de pouvoir concrétiser tous ces chiffres dans une formule simple, traduisant d'une manière précise la valeur de l'hypoglycémie produite. Mais, à l'analyse, cette formule nous a paru impossible à réaliser ; ce qui n'est pas surprenant, étant donnée la complexité du phénomène.

DEUXIÈME PARTIE

**De l'action hypoglycémiante de l'insuline
chez le chien normal à l'état de veille**

CHAPITRE PREMIER

DE L'ACTION HYPOGLYCEMIANTE DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES D'INSULINE CHEZ LE CHIEN NORMAL A L'ETAT DE VEILLE

L'étude détaillée de l'action hypoglycémiante de l'insuline, administrée par voie veineuse, a été faite par divers auteurs. Les premières recherches effectuées sur ce sujet sont dues à Lymann, Nichols et McCann (102), qui ont trouvé que l'insuline provoque, dans ces conditions, une chute rapide du sucre du sang, atteignant son maximum en 20 à 30 minutes. Le pourcentage de chute maxima a varié dans les expériences de ces chercheurs dans des proportions importantes (de 47 à 79 mgr. chez un même sujet). Le retour à la normale s'est effectué deux heures et demie après l'injection. Lymann, Nichols et McCann ne donnent cependant pas de renseignements précis sur la technique qu'ils ont suivie. Ils paraissent notamment avoir fait les prises de sang à des intervalles assez longs.

Les recherches de Raab (121) ont porté sur cinq sujets dits « normaux », dont l'un avait, en réalité, un goître exophtalmique, un autre de l'asthme, un troisième une encéphalite, le diagnostic porté pour les deux autres sujets étant respectivement ceux de sclérose multiple et de traumatisme crânien. Raab examina par la technique de Bang le sucre du sang après injection intraveineuse de 20 unités d'insuline. Les prises de sang furent faites d'abord tous les quarts d'heure, puis toutes les demi-heures. L'auteur observa des courbes d'hypoglycémie caractérisées par une chute brusque jusqu'au taux le plus bas,

puis par un plateau d'hypoglycémie maxima, et enfin par une ligne d'ascension montant en deux temps, l'un rapide, l'autre plus lent, jusqu'à la valeur initiale.

Bodansky et Sutherland Simpson (21) ont injecté deux unités d'insuline dans les veines de 11 sujets normaux. Ils ont trouvé que l'hypoglycémie maxima était atteinte en 18 minutes; et, comme Raab, que l'ascension de la glycémie se fait ensuite, rapidement d'abord, puis plus lentement, jusqu'au taux normal. Celui-ci est atteint en moyenne une heure et demie après l'injection. Les dosages de glycémie ont été pratiqués à des intervalles très variables, allant de 10 à 30 minutes. Csepai et Ernst (42) ont confirmé les résultats de Bodansky et Sutherland Simpson.

Burger et Kramer (29), par contre, tant chez l'homme que chez l'animal, ont vu se produire de l'hyperglycémie pendant les 20 à 40 minutes qui suivent l'injection intraveineuse d'insuline. Les explications qu'ils donnent sont trop peu explicites pour que l'on puisse comprendre comment ces auteurs ont pu arriver à cette conclusion assez paradoxale.

De toutes les recherches détaillées sur l'action hypoglycémiante de l'insuline administrée en injections intraveineuses, les plus précises semblent être celles de Norgaard et Hess Thayssen (114, 115, 140), qui ont expérimenté chez l'homme en pratiquant des dosages toutes les cinq minutes pendant 40 minutes, puis toutes les dix minutes jusqu'à la centième minute, et enfin tous les quarts d'heure jusqu'à environ 150 minutes après l'injection. Les sujets, normaux ou diabétiques, reçurent, à jeun, 12 unités d'insuline Léo, quel que fût leur poids. Les auteurs danois ont vu ainsi que la glycémie descend aussitôt après l'injection. Le point le plus bas de la courbe du sucre sanguin est atteint à la vingt-cinquième minute, puis la glycémie remonte. Comme nous l'avons déjà dit, Norgaard et Thayssen appellent la phase correspondant à la portion descendante de la courbe « phase d'assimilation », et « phase de restauration » celle qui correspond à la ligne d'ascension. Comme Raab, les auteurs signalent deux stades dans l'évolution de cette

dernière: le taux du sucre du sang augmente d'abord rapidement: c'est l'élévation primaire; puis, plus lentement: c'est l'élévation secondaire. Ces deux élévations sont parfois séparées par une chute de glycémie assez importante, dont la cause est d'ailleurs inconnue.

Dans aucune des recherches précédentes, il n'a été établi de valeurs tendant à donner une idée de l'importance de l'hypoglycémie produite par les injections intraveineuses d'insuline. Seuls, Norgaard et Hess Thayssen ont proposé un test qu'ils appellent l'index d'assimilation, dont nous avons déjà fait la critique.

Avec M. E. Aubertin, nous avons repris l'étude minutieuse de l'action hypoglycémiant des injections intraveineuses d'insuline, en utilisant la méthode que nous avons exposée dans la première partie de cette thèse. Nous rapporterons nos résultats, en étudiant d'abord l'allure et les particularités des courbes d'hypoglycémie observées, puis, les chiffres exprimant les valeurs que nous avons données précédemment comme particulièrement représentatives de l'importance de l'hypoglycémie produite.

1° COURBES D'HYPOGLYCÉMIE APRÈS INJECTION INTRA-VEINEUSE DE 1/4 D'UNITÉ D'INSULINE PAR KILOG. DE POIDS DU CORPS CHEZ LE CHIEN NORMAL, A L'ÉTAT DE VEILLE.

a) *Hyperglycémie initiale.*

De nombreux auteurs ont décrit, aussitôt après l'injection d'insuline, spécialement dans les cas où elle est administrée par voie veineuse, une hyperglycémie passagère, sur l'interprétation de laquelle les avis divergent. Ainsi, Ionesco, Cosmulesco et Tonnesco (77, 78) estiment que cette hyperglycémie est en rapport avec la teneur du foie en glycogène, et qu'elle est due à la libération d'une partie de ce glycogène hépatique. Mais, pour Rathery, Kourilsky, Gilbert et Laurent (125, 126, 127, 128), la richesse du foie en glycogène ne jouerait aucun

rôle, car ils ont observé l'hyperglycémie post-insulinienne aussi bien chez le chien inanitié et phloridziné que chez le chien normal. Leurs résultats furent d'ailleurs variables suivant les insulines employées, ce qui semblerait favorable à la conception émise ultérieurement par Burger (28), pour qui l'hyperglycémie serait due à un principe hyperglycémiant, contenu, en plus ou moins grande proportion, dans les insulines commer-

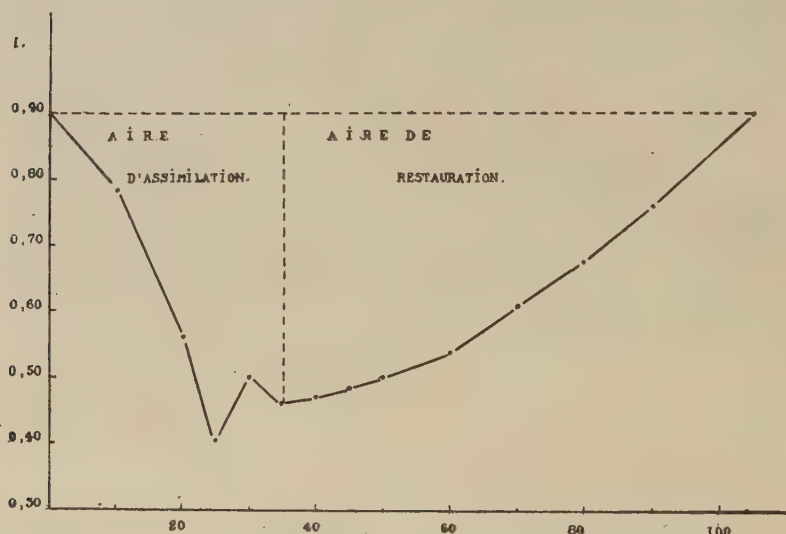


FIG. 11. — Courbe d'hypoglycémie après une injection intraveineuse d'insuline, montrant la phase d'élévation primaire.

Réduction de 1/5.

ciales. Pour Norgaard et Thayssen, cependant, l'hyperglycémie survenant après les injections d'insuline serait due à un phénomène d'ordre purement réflexe.

Nous ne saurions prendre partie d'une façon ferme dans ce débat, n'ayant pas fait varier suffisamment nos conditions d'expérience à cet égard pour pouvoir nous prononcer. Disons cependant qu'avec les insulines que nous avons utilisées (Insuline Leo, Endopancrine), et à la condition d'attendre au moins

dix minutes après la première prise de sang avant de faire l'injection, nous n'avons que bien rarement observé une hyperglycémie initiale, même lorsque nous avons fait les dosages de 5 en 5 minutes après l'injection d'insuline.

La mise en train d'une expérience et les premières ponctions veineuses, faites seulement pour dosage de la glycémie initiale à jeun, sont généralement susceptibles, comme nous l'avons vu antérieurement, de déterminer, même sans injection consécutive d'insuline, une hyperglycémie passagère. Il s'agit là, sans doute, comme le pense Thayssen, d'un phénomène d'ordre réflexe, d'autant plus que cette hyperglycémie post-insulinique ne se produit généralement pas, ainsi que nous avons pu nous en apercevoir, chez les animaux anesthésiés au chloralose, pour peu que l'on attende un temps suffisant après l'anesthésie, pour permettre à la glycémie qui s'élève toujours un peu sous son influence, de revenir à la normale avant l'injection d'insuline (*fig. 7 et 13*).

Cependant, nous avons observé deux chiens chez lesquels, même en appliquant les précautions précédentes, nous avons vu se produire une légère hyperglycémie ainsi que le montrent les chiffres suivants que nous avons obtenus chez le chien 29 (*tableau III*).

TABLEAU III

**Hyperglycémie post-insulinienne chez un chien
normal à l'état de veille.**

GLYCÉMIES avant l'injection d'insuline			GLYCÉMIES après l'injection d'insuline	
0,90	1,16	1,12	1,23	0,92
1,00	1,09	1,06	1,11	0,88
1,10	1,09	1,16	1,26	1,07

Chez le même chien, l'hyperglycémie post-insulinique s'est encore produite, une fois sur trois, sous anesthésie au chloralose, ainsi que le montre le tableau IV.

TABLEAU IV

**Hyperglycémie post-insulinienne chez un chien
normal sous-chloralose.**

GLYCÉMIE avant l'anesthésie	GLYCÉMIE après l'anesthésie (1 heure)	GLYCÉMIES après l'injection d'insuline	
		(10 minutes)	(20 minutes)
1,16	1,37	1,57	1,19
1,12	1,35	1,07	1,00
1,02	1,21	1,16	1,07

Nous verrons, ultérieurement, que lorsqu'on injecte l'insuline à doses modérées directement dans la veine porte, on provoque régulièrement une hyperglycémie passagère et rapide, par mobilisation du glycogène hépatique. Injectée par la voie veineuse générale, il n'est donc pas impossible que l'insuline puisse provoquer par le même mécanisme un phénomène analogue. Mais, on conçoit que, dans ce dernier cas, il soit beaucoup moins marqué, puisque l'insuline arrive en proportion bien moindre dans la circulation hépatique.

D'autre part, on ne saurait s'étonner non plus qu'une excitation réflexe du système veineux puisse momentanément provoquer une légère hyperglycémie, soit par l'intermédiaire des centres nerveux, soit par une réaction des surrénales, puisque l'anesthésie peut supprimer ce réflexe.

Quant à la possibilité de substances hyperglycémiantes dans les insulines insuffisamment purifiées, elle est également possible, mais nous ne croyons pas que cette éventualité suffise à expliquer le phénomène en question, puisque nous avons toujours utilisé les mêmes préparations dans nos expériences; et que nous n'avons observé l'hyperglycémie post-insulinienne que chez quelques-uns de nos animaux.

De toutes façons, d'ailleurs, cette hyperglycémie reste minime et passagère, et, il est possible que, dans plusieurs de nos recher-

ches, où nous n'avons fait le premier dosage que dix minutes après l'injection d'insuline, cet incident nous ait échappé. L'erreur qui a pu, de ce fait, se glisser dans les calculs de nos valeurs d'hypoglycémie nous paraît cependant négligeable.

b) *Ligne de descente.*

Même dans les cas où il ne se produit pas d'hyperglycémie initiale, il peut arriver que la chute de la glycémie ne commence qu'un certain temps (plus de 10 minutes) après l'injection d'insuline (fig. 2 et 13). Mais, le plus habituellement, dès la dixième

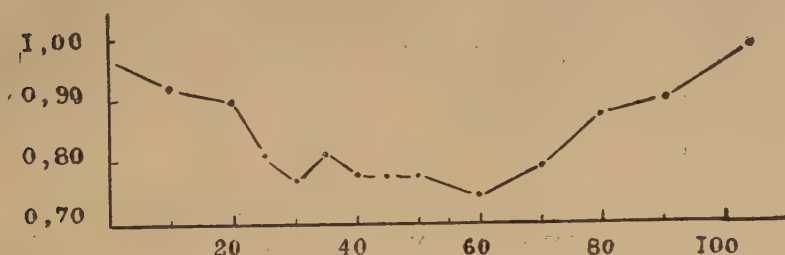


FIG. 12. — Courbe d'hypoglycémie après une injection intraveineuse d'insuline. Retard de la chute maxima.

Réduction de 1/5.

minute, le sucre du sang est déjà diminué. Dans la grande majorité des cas, la ligne de descente de l'hypoglycémie s'inscrit en pente rapide et régulière (fig. 1, 2, 5, 8, 11, 15).

c) *Fond de la courbe.*

Entre la ligne de descente et la ligne d'ascension se trouve le plus souvent un angle aigu, la ligne d'ascension remontant aussitôt (fig. 1, 2, 11, 15). Dans quelques cas, cependant, se produit une ligne courbe, s'interposant sans angulation entre la ligne de chute et celle de restauration (fig. 2 et 8). Enfin, on peut même observer entre les deux lignes un véritable plateau d'hypoglycémie maxima, comme on en voit régulièrement après les injections sous-cutanées (fig. 5 et 12).

d) *Ligne d'ascension.*

Nous avons vu que d'après Raab, Bodansky et Sutherland Simpson, Norgaard et Thayssen, chez l'homme, la ligne de

restauration présente, après les injections intraveineuses d'insuline, deux élévations successives : l'élévation primaire et l'élévation secondaire. Chez le chien, on peut également observer ce phénomène (*fig. 1, 7, 12, 13*). Mais il est inconstant, et on

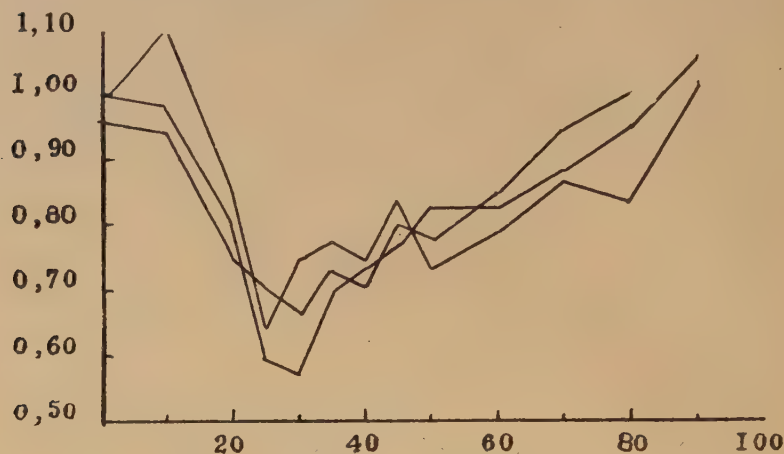


FIG. 13. — Courbes d'hypoglycémie obtenues chez le même chien après des injections intraveineuses de la même quantité d'insuline.

Réduction de 1/5.

peut voir la ligne de restauration s'inscrire d'une manière régulière, sans à-coups notables (*fig. 2, 5 et 8*). Dans d'autres cas, au contraire, les deux phases sont très marquées, et la glycémie, après une élévation primaire, revient à un taux voisin de l'hypoglycémie maxima (*fig. 7*) avant de remonter définitivement. Parfois même, entre les deux élévations primaire et secondaire, s'inscrit un véritable plateau d'hypoglycémie (*fig. 12*).

Dans l'ensemble, la ligne d'ascension de la courbe d'hypoglycémie s'inscrit en pente généralement plus douce que la ligne de descente.

Nous avons, naturellement, répété nos expériences plusieurs fois chez le même animal. On peut se rendre compte sur la figure 13 que les courbes ainsi obtenues ne sont pas généralement superposables et peuvent varier dans leur allure générale comme dans leurs particularités.

2° VALEURS D'HYPOGLYCÉMIE OBTENUES APRÈS INJECTION INTRA-VEINEUSE DE 1/4 D'UNITÉ D'INSULINE PAR KILOG. DE POIDS DU CORPS CHEZ LE CHIEN NORMAL, A L'ÉTAT DE VEILLE.

On trouvera dans le tableau V les diverses valeurs établissant, chez le chien normal à l'état de veille, l'importance de l'hypoglycémie produite par des injections intraveineuses de 1/4 d'unité d'insuline par kilog. de poids du corps.

TABEAU V

Valeurs d'hypoglycémie obtenues après injections intraveineuses d'insuline chez le chien normal à l'état de veille :

CHIENS	Pourcentage d'hypoglycémie maxima	TEMPS de chute maxima	AIRES d'hypoglycémie		TEMPS d'hypoglycémie	AIRES d'assimilation		AIRES de restauration	
			Totales	Par minute		Totales	Par minute	Totales	Par minute
17	38%	25	19,13	0,174	110	10,00	0,285	9,13	0,121
	37%	30	7,47	0,135	55	5,37	0,178	2,10	0,084
	38%	30	18,40	0,144	127	7,75	0,258	10,65	0,112
	38%	30	19,63	0,163	120	7,87	0,262	11,76	0,137
18	35%	30	14,82	0,164	90	11,02	0,183	3,80	0,124
	50%	30	21,00	0,233	90	8,10	0,270	12,90	0,215
	41%	30	16,25	0,241	77	11,40	0,190	4,85	0,284
	56%	25	22,71	0,244	93	10,30	0,297	12,41	0,210
	41%	35	20,90	0,109	100	11,03	0,245	9,87	0,174
20	39%	35	19,27	0,214	90	14,22	0,237	5,05	0,168
	48%	20	23,55	0,198	119	11,20	0,280	12,35	0,156
	44%	20	16,60	0,166	100	8,70	0,200	7,90	0,143
	45%	45	35,45	0,262	120	27,16	0,339	8,35	0,151
21	45%	45	33,53	0,213	157	15,17	0,303	18,36	0,139
	42%	20	28,02	0,220	127	15,95	0,319	12,07	0,156
	43%	45	33,75	0,225	150	14,17	0,314	19,56	0,186
	42%	20	28,14	0,210	134	13,22	0,268	14,72	0,175
	42%	20	17,90	0,179	100	11,80	0,236	6,10	0,122
	50%	20	26,10	0,290	90	12,93	0,323	13,17	0,263
22	35%	20	32,07	0,188	170	15,75	0,225	16,32	0,209
	37%	45	25,75	0,156	165	15,47	0,257	10,28	0,097
	37%	50	36,90	0,229	165	11,90	0,238	25,00	0,218
	50%	20	38,52	0,214	180	15,15	0,378	25,37	0,166
23	46%	20	7,77	0,227	34	4,05	0,202	3,42	0,244
	42%	20	29,75	0,193	154	17,62	0,293	12,13	0,122
	45%	30	25,84	0,204	124	15,79	0,263	10,05	0,155
	46%	20	30,22	0,223	133	17,60	0,283	18,10	0,181

CHIENS	Pourcentage d'hypoglycémie maxima	TEMPS de chute maxima	AIRES d'hypoglycémie		TEMPS d'hypoglycémie	AIRES d'assimilation		AIRES de restauration	
			Totales	Par minute		Totales	Par minute	Totales	Par minute
24	28%	20	12,81	0,104	123	2,20	0,110	10,61	0,103
	33%	45	26,91	0,249	160	8,48	0,188	18,45	0,160
	37%	20	24,77	0,235	105	2,15	0,107	22,62	0,266
	40%	25	20,57	0,187	110	2,77	0,110	17,80	0,209
25	27%	40	11,65	0,171	84	5,40	0,135	6,25	0,142
	36%	25	14,00	0,186	90	1,65	0,066	12,35	0,190
	31%	30	10,40	0,165	73	3,77	0,125	6,63	0,154
	42%	30	14,61	0,171	85	2,17	0,072	12,44	0,226
27	29%	60	11,43	0,131	187	7,76	0,129	3,67	0,135
	48%	25	29,05	0,168	177	19,03	0,271	10,02	0,093
	21%	30	12,56	0,125	102	9,91	0,141	2,65	0,082
28	42%	45	47,43	0,306	155	28,71	0,356	18,72	0,249
	34%	25	26,53	0,205	129	14,03	0,311	12,50	0,148
	34%	20	20,90	0,174	120	15,02	0,250	5,88	0,098
29	16%	45	6,44	0,100	80	4,64	0,105	1,80	0,090
	19%	38	6,89	0,120	70	4,34	0,114	2,55	0,127
	21%	15	4,31	0,102	57	1,92	0,128	2,39	0,088
30	46%	35	20,00	0,215	93	8,95	0,276	8,95	0,168
	49%	30	26,57	0,241	110	11,67	0,298	11,67	0,194
	55%	25	21,94	0,226	97	15,62	0,252	15,62	0,216
31	36%	30	23,76	0,203	117	8,10	0,180	15,66	0,217
	43%	35	22,79	0,207	110	10,00	0,224	12,70	0,195
	39%	40	23,74	0,215	110	13,20	0,220	10,54	0,220
32	36%	30	20,04	0,182	110	11,42	0,228	8,62	0,143
	36%	25	17,60	0,167	105	8,47	0,188	9,13	0,152
33	34%	30	14,52	0,145	100	6,07	0,202	8,45	0,120
	33%	20	9,00	0,180	60	1,60	0,040	7,40	0,740
34	47%	60	27,29	0,209	130	16,62	0,277	10,67	0,152
	43%	50	16,54	0,165	100	12,97	0,219	4,57	0,091
35	48%	40	19,00	0,237	80	10,12	0,253	8,88	0,222
	40%	25	17,79	0,118	150	11,97	0,199	5,82	0,165
36	39%	35	16,42	0,156	105	5,82	0,166	10,60	0,151
	46%	40	25,05	0,250	100	12,79	0,284	12,28	0,223
	49%	35	20,72	0,197	105	11,32	0,251	9,45	0,157

a) *Hypoglycémie maxima.*

En se reportant au tableau V, on peut remarquer que les pourcentages d'hypoglycémie maxima n'ont pas varié dans des proportions notables chez le même animal, quelques chiffres aberrants étant mis à part. Par contre, les moyennes des chiffres obtenus montrent qu'il existe des différences appréciables d'un animal à l'autre quoique dans des limites assez faibles (tableau VI).

TABLEAU VI

Moyennes des hypoglycémies maxima observées après injection intraveineuse de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps chez le chien normal à l'état de veille :

Chiens	17	18	20	21	22	23	24
Moyennes.	38 %	44 %	43 %	44 %	39 %	44 %	34 %
Chiens	25	27	28	29	30	31	32
Moyennes.	34 %	32 %	34 %	19 %	50 %	39 %	36 %
Chiens	33	34	35	36			
Moyennes.	33 %	45 %	44 %	45 %			

Les chiffres les plus bas de la glycémie ont varié entre 0 gr. 50 et 0 gr. 70. McLeod (103), chez l'animal, Fletcher et Campbell (50). Norgaard et Thayssen (114), chez l'homme, ont remarqué que le taux minimum du sucre sanguin, atteint au cours de l'hypoglycémie insulinique, dépend en grande partie de la valeur initiale de la glycémie.

Le fait ressort à l'évidence des chiffres ci-dessous que nous relevons dans nos expériences (tableau VII).

TABLEAU VII

Comparaison entre le taux de la glycémie initiale et le taux d'hypoglycémie maxima, après injection intraveineuse de 1/4 d'unité d'insuline par kilog. de poids du corps chez le

NOMBRE de cas	GLYCÉMIE INITIALE	TAUX D'HYPOGLYCÉMIE maximum
3.	0,80 à 0,90	0,50
19.	0,90 à 1,00	0,55
22.	1,00 à 1,10	0,62
9.	1,10 à 1,20	0,60
3.	1,20 à 1,30	0,88

Il existe donc un certain rapport entre la teneur en sucre du sang au début et le taux minimum de la glycémie au cours de l'expérience. Mais le pourcentage d'hypoglycémie maxima est absolument indépendant du taux de la glycémie initiale, comme le montre l'exemple du chien 27 qui, dans trois expériences différentes, présenta respectivement des glycémies initiales de 0 gr. 87, 0 gr. 95 et 0 gr. 97 et des pourcentages d'hypoglycémie maxima de 29 %, 48 % et 21 %.

L'hypoglycémie maxima se produit à des moments différents, en général de la 20^e à la 35^e minute après l'injection, en moyenne à la 32^e minute. Ce chiffre est cependant variable suivant les individus et chez le même individu, dans des limites assez fortes. Nous l'avons vu osciller de la 20^e à la 50^e minute. Dans un cas unique, il est vrai, où il s'était produit une hyperglycémie initiale, l'hypoglycémie maxima se constitua brusquement en 15 minutes.

Dans l'ensemble, l'action hypoglycémiant maximale de l'insuline, administrée par voie veineuse, se manifeste d'une façon très rapide.

b) Aires d'hypoglycémie totales.

Les chiffres inscrits au tableau V montrent que les aires d'hypoglycémie totales varient peu chez le même animal d'une expérience à l'autre, bien qu'ici encore on observe de temps en temps quelques chiffres aberrants.

Par contre, le tableau VIII qui donne les aires d'hypoglycémie totales pour chaque chien montre que ces aires varient beaucoup d'un animal à l'autre.

TABLEAU VIII

Moyennes des aires d'hypoglycémie obtenues après injection intraveineuse de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps chez le chien normal à l'état de veille :

Chiens	17	18	20	21	22	23	24
Moyennes	19,05	19,13	23,14	27,90	33,31	23,39	21,26
Chiens	25	27	28	29	30	31	32
Moyennes	12,66	17,68	14,52	3,63	10,75	10,46	9,94
Chiens	33	34	35	36			
Moyennes	3,88	14,29	11,09	9,37			

On voit que l'action de mêmes doses d'insuline administrées par voie veineuse à des animaux différents donne des valeurs absolues d'hypoglycémie totale très variables, pouvant aller, dans les conditions où nous nous sommes placés, de 10 cm² environ à plus de 30 cm², soit du simple au triple. Dans deux cas, même, nous n'avons obtenu que des aires de moins de 4 cm², ce qui ne représente que le huitième de l'effet produit chez les chiens les plus sensibles (33 cm²).

c) Aires d'hypoglycémie par minute et temps pendant lesquels se sont inscrites les courbes d'hypoglycémie.

Les temps pendant lesquels se sont inscrites les courbes d'hypoglycémie et les aires d'hypoglycémie par minute ont peu varié chez le même animal. Chez certains chiens (chiens 22, 25, 31, 36), les chiffres obtenus d'une expérience à l'autre ont montré une concordance remarquable pour des recherches biologiques de cet ordre (voir *tableau V*). Ainsi, pour le chien 25, les temps d'hypoglycémie n'ont varié que de 17 minutes, et les aires d'hypoglycémie par minute, qui, par deux fois furent rigoureusement identiques, n'ont présenté dans les deux autres cas que des différences de 0,021. Chez le chien 31, les temps furent de 117, 110, 110 minutes et les aires par minute de 0,203, 0,207 et 0,215 cm².

Comme nous l'avons expliqué au chapitre précédent, la concordance entre les résultats obtenus par le calcul des aires d'hypoglycémie par minute et celui des temps dans lesquels se sont inscrites les courbes d'hypoglycémie n'est pas toujours parfaite, parce que la première mesure dépend aussi de l'intensité du pouvoir hypoglycémiant. En général, d'ailleurs, le calcul de l'aire d'hypoglycémie par minute donne des renseignements plus précis et plus comparables d'une expérience à l'autre.

Comme pour les aires d'hypoglycémie totale, les moyennes des aires d'hypoglycémie par minute peuvent varier chez les divers animaux, ainsi qu'on peut le voir sur le *tableau IX*.

TABLEAU IX

Moyennes des aires d'hypoglycémie par minute obtenues après injection intraveineuse de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps chez le chien normal à l'état de veille :

Chiens	17	18	20	21	22	23	24
Moyennes	0,16	0,21	0,19	0,22	0,19	0,21	0,19
Chiens	25	27	28	29	30	31	32
Moyennes	0,15	0,14	0,18	0,10	0,22	0,20	0,17
Chiens	33	34	35	36			
Moyennes	0,16	0,18	0,17	0,20			

Il semble que les aires d'hypoglycémie par minute obtenues chez divers chiens, soumis à des conditions d'expérience identiques, oscillent cependant dans des limites moins grandes que les aires d'hypoglycémie totale. Ceci tient à ce qu'une partie des différences observées chez les animaux, au point de l'importance globale de l'hypoglycémie produite, est due à une durée plus ou moins longue de l'effet hypoglycémiant de l'insuline. En effet, on peut voir au tableau V qu'il existe d'un animal à l'autre de très grandes divergences dans la durée que met la courbe d'hypoglycémie à évoluer.

d) Aires d'assimilation et de restauration totales et par minute.

Observées chez le même chien, dans des expériences répétées, ces aires présentent le plus souvent des valeurs très voisines. Inversement, si on compare entre elles les moyennes des aires d'assimilation et de restauration chez les divers animaux, on note des variations assez grandes. Nous retrouvons donc les mêmes phénomènes qu'en ce qui concerne les aires d'hypoglycémie totale (tableau X).

TABLEAU X

Moyennes des aires d'assimilation et de restauration obtenues par injection intraveineuse de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids chez le chien normal à l'état de veille :

CHIENS	AIRES D'ASSIMILATION		AIRES DE RESTAURATION	
	Totales	Par minute	Totales	Par minute
17	8,54	0,26	10,51	0,12
18	10,37	0,23	8,76	0,20
20	12,69	0,26	10,48	0,15
21	13,90	0,29	13,99	0,17
22	14,56	0,27	18,74	0,17
23	13,76	0,26	10,91	0,17
24	3,89	0,12	17,39	0,18
25	6,21	0,14	7,20	0,15
27	11,16	0,16	6,51	0,11
28	14,52	0,28	9,19	0,12
29	3,63	0,11	2,24	0,10
30	10,75	0,27	12,08	0,19
31	10,46	0,20	12,96	0,20
32	9,94	0,20	8,87	0,14
33	3,88	0,12	7,92	0,43
34	14,29	0,24	7,62	0,12
35	11,09	0,22	7,35	0,24
36	9,97	0,23	10,76	0,17

D'autre part, si, chez chaque animal, on met en parallèle les aires d'assimilation et de restauration, on voit que c'est tantôt l'une, tantôt l'autre qui est la plus grande ; mais, en général, il n'y a pas de notables différences entre ces aires, et l'on peut admettre qu'elles se partagent à peu près également l'aire d'hypoglycémie totale.

Cependant, les aires d'assimilation par minute sont presque toujours plus grandes que les aires de restauration par minute, ce qui s'explique par le fait que le temps de restauration est toujours plus grand que le temps d'assimilation. Cette donnée corrobore l'impression de rapidité et d'intensité des phénomènes déclenchés par les injections intraveineuses d'insuline, impression déjà fournie par la rapidité de chute de la glycémie.

CONCLUSIONS

En résumé, on peut tirer des observations précédentes les conclusions suivantes :

1° Etablies à plusieurs reprises chez un même animal à jeun, en état de veille, dans des conditions identiques, après injections intraveineuses de $1/4$ d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps, les valeurs représentant : la chute maxima d'hypoglycémie, les aires d'hypoglycémie, les aires d'assimilation et de restauration totales et par minute, varient dans des limites assez étroites, telles qu'en comporte l'observation de tout phénomène biologique. De temps en temps, on observe cependant des chiffres aberrants, difficiles à expliquer.

2° Comparées d'un animal à l'autre, les moyennes des diverses valeurs précédentes montrent au contraire des divergences assez grandes, ce qui prouve que chaque organisme subit l'influence d'une même dose d'insuline, suivant une réceptivité qui lui est très spéciale.

3° On pourrait se demander si ces différences observées entre les divers animaux ne sont pas dues à ce que, les doses d'insuline restant les mêmes et tendant à produire les mêmes effets, les réactions organiques, destinées à rétablir la glycémie, varient suivant les sujets. Mais les aires de restauration et les aires d'assimilation ont généralement des valeurs à peu près égales chez le même animal ; et l'on doit admettre que chaque sujet possède bien en réalité à la fois une sensibilité et une réactivité spéciales vis-à-vis de l'action hypoglycémiant de l'insuline.

4° Les aires d'assimilation calculées par minute sont toujours plus grandes que les aires de restauration par minute, parce que les aires d'assimilation totales, bien que de même grandeur que les aires de restauration totales, s'inscrivent cependant dans un laps de temps moins long. La chute de glycémie se produit en effet beaucoup plus rapidement que ne remonte la ligne d'ascension. Il suffit d'ailleurs de regarder les courbes d'hypoglycémie obtenues après injection intraveineuse d'insuline pour se rendre compte de la rapidité d'action de celle-ci dans ces conditions.

CHAPITRE II

DE L'ACTION HYPOGLYCEMIANTE DES INJECTIONS SOUS-CUTANÉES D'INSULINE CHEZ LE CHIEN NORMAL A L'ÉTAT DE VEILLE

L'étude détaillée des hypoglycémies produites par des injections sous-cutanées d'insuline a été beaucoup moins poussée que celle des hypoglycémies produites par les injections intraveineuses. Cette lacune s'explique aisément. Nous avons vu que l'injection dans les veines donne des résultats, assurément un peu variables chez le même sujet d'une expérience à l'autre, mais qui, tout de même, présentent une certaine constance, suffisante pour prêter à un examen minutieux. Après les injections sous la peau, au contraire, les variations observées sont apparues si grandes qu'elles ont semblé peu compatibles avec une étude détaillée. De plus, pour observer les faits complètement, il faut, chaque fois, prolonger les expériences au moins pendant cinq heures après l'injection d'insuline sous-cutanée, la glycémie ne revenant ordinairement à la normale qu'au bout de ce temps.

Avec M. E. Aubertin, nous avons tenu, cependant, à appliquer à l'étude des hypoglycémies produites par injections sous-cutanées d'insuline, la même technique expérimentale que celle que

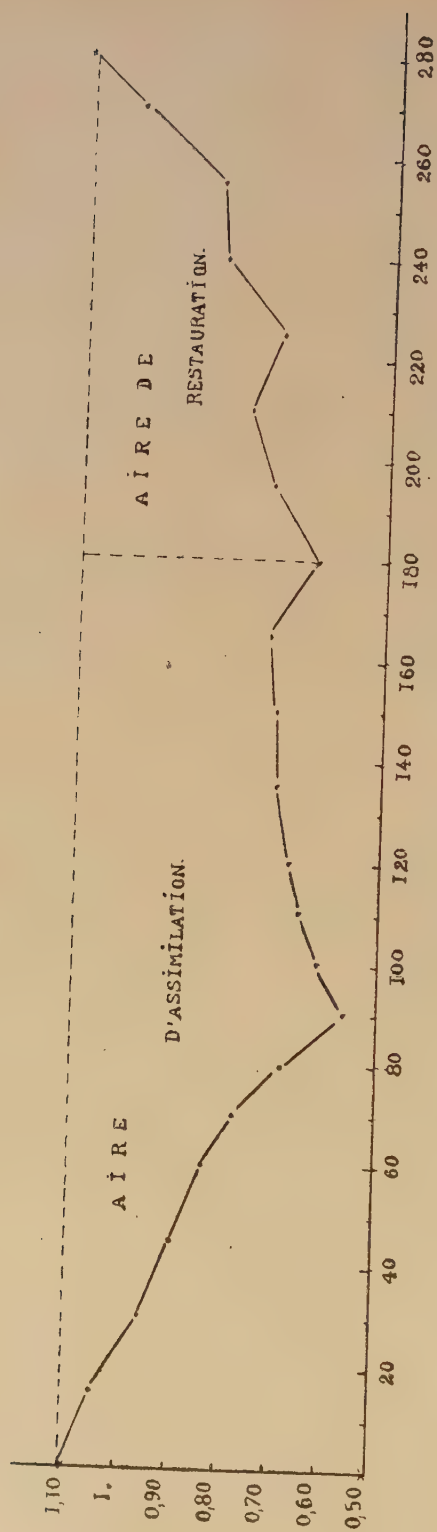


FIG. 14. — Courbe d'hypoglycémie après une injection sous-cutanée d'insuline avec chute précoce de la glycémie.
Réduction de moitié.

nous avons adoptée dans les recherches précédentes. Comme pour celles-ci, nous rapporterons les résultats de nos expériences successivement en ce qui concerne l'allure générale des courbes observées et les valeurs d'hypoglycémie obtenues.

1° COURBES D'HYPOGLYCÉMIE APRÈS INJECTIONS SOUS-CUTANÉES DE
1/4 D'UNITÉ D'INSULINE PAR KILOG. DE POIDS DU CORPS CHEZ
LE CHIEN NORMAL, A L'ÉTAT DE VEILLE.

a) *Intervalle de temps entre l'injection d'insuline
et le début de l'hypoglycémie.*

Après injection d'insuline sous la peau, il s'écoule le plus souvent un certain temps, variable de 15 à 50 minutes, pendant lequel la glycémie ne descend pas (*fig. 4, 15 et 18*). Parfois, on observe une légère hyperglycémie, rappelant celle que l'on peut voir dans quelques cas, après les injections intraveineuses d'insuline (*fig. 18*) ; mais, cette hyperglycémie est en général plus minime encore que dans ce dernier cas. Plus souvent, pendant cette phase d'attente, la glycémie reste étale, avec les quelques variations physiologiques normales que présente cette valeur. Il est des cas, cependant, où le taux du sucre sanguin commence à descendre très peu de temps après l'injection (*fig. 14*).

b) *Ligne descendante.*

La chute de la glycémie s'opère d'une manière, en général, assez lente, s'échelonnant sur un intervalle de 40 à 60 minutes à partir du moment où l'effet hypoglycémiant se fait sentir (*fig. 14, 15 et 18*). Parfois, cependant, cette chute s'effectue beaucoup plus rapidement, en l'espace de 10 à 15 minutes ; d'autres fois, au contraire, beaucoup plus lentement. On voit, par exemple, sur la figure 16, une courbe d'hypoglycémie dont la ligne de descente s'inscrit sur un espace correspondant à plus de deux heures.

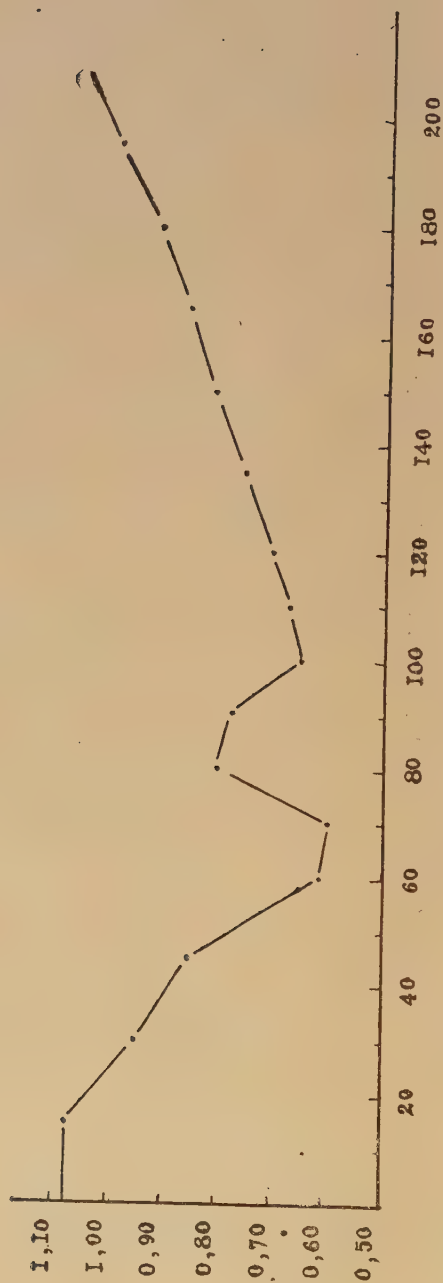


FIG. 15. — Courbe d'hypoglycémie après une injection sous-cutanée d'insuline, avec plateau d'hypoglycémie écourté. Réduction de 1/5.

c) *Fond de la courbe ; plateau d'hypoglycémie maxima.*

Contrairement à ce qui se passe après les injections intraveineuses, il est rare que la ligne d'ascension forme avec la ligne de descente un angle aigu. Dans la grande majorité des cas, on note entre les deux lignes un plateau d'hypoglycémie plus ou moins rectiligne, plus ou moins incurvé, plus ou moins onduleux, et qui dure de 60 à 90 minutes environ. Ce plateau est rarement moins long, quelquefois davantage. Il se trouve, parfois, exactement au niveau de la glycémie minima, c'est-à-dire que, la glycémie ayant atteint son niveau le plus bas, par exemple 0 gr. 70, le plateau oscille pendant une heure entre 0 gr. 70 et 0 gr. 75 (*fig. 14 et 17*). Dans d'autres cas, aussitôt après la chute minima, se produit une légère ascension, d'ailleurs en général assez faible, ne dépassant pas 10 à 15 cgr. et qui nous paraît correspondre à l'élévation primaire observée d'une façon beaucoup plus nette après les injections intraveineuses d'insuline. Après cette légère ascension, la glycémie décrit ensuite

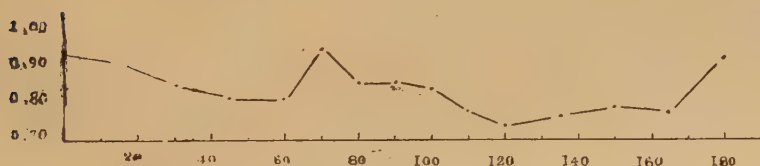


FIG. 16. — Courbe d'hypoglycémie obtenue après une injection sous-cutanée d'insuline, avec ligne de descente prolongée.

Réduction de moitié.

son plateau (*fig. 15 et 18*). Dans quelques cas, il n'existe pas, à proprement parler, de plateau d'hypoglycémie, ou bien celui-ci est très écourté et fait place à une ou plusieurs oscillations de valeurs très variables (*fig. 15 et 18*).

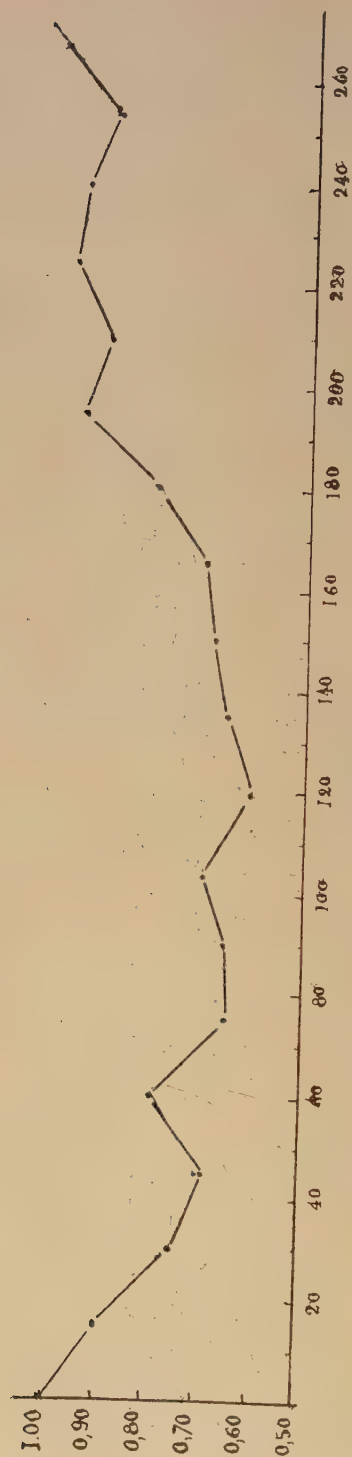


FIG. 17. — Courbe d'hypoglycémie après une injection sous-cutanée d'insuline, avec phase de restauration traînante.
Réduction de 1/3.

d) *Ligne d'ascension.*

Le plus généralement, la fin du plateau d'hypoglycémie maxima est nette et la ligne de restauration commence. La glycémie remonte plus ou moins rapidement. En 15 à 30 minutes, elle atteint habituellement sa valeur normale. Dans quelques cas, la glycémie monte tout d'abord assez vite, puis se maintient à quelques centigrammes de son taux initial pendant un temps plus ou moins long (*fig. 17*).

Dans l'ensemble, on voit que la courbe d'hypoglycémie après injection sous-cutanée d'insuline est étalée et se déroule lentement, et souvent tardivement, sans former d'angulations caractéristiques.

Comme pour les injections intraveineuses, nous avons toujours répété nos expériences plusieurs fois chez le même animal. Mais, les courbes obtenues sont, ici aussi, rarement superposables et présentent des différences d'allure générale et de détails qui peuvent être assez grandes d'un jour à l'autre (*fig. 18*).

2° VALEURS D'HYPOLYCEMIE OBTENUES APRES INJECTIONS SOUS-CUTANÉES DE 1/4 D'INSULINE PAR KILOG. DE POIDS DU CORPS CHEZ LE CHIEN NORMAL, A L'ÉTAT DE VEILLE.

On trouvera dans le tableau XI les chiffres que nous avons obtenus chez 9 chiens; à jeûn et à l'état de veille, chiffres qui correspondent aux diverses valeurs servant à l'appréciation de l'hypoglycémie produite par des injections sous-cutanées d'insuline administrée à raison de 1/4 d'unité par kilogr. de poids du corps.

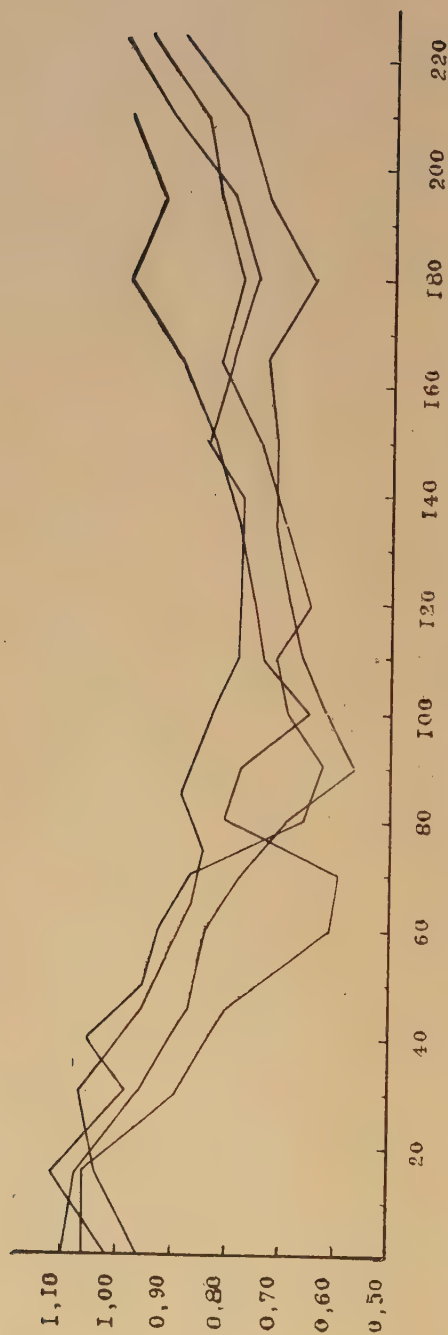


FIG. 18. — Courbes d'hypoglycémie obtenues chez le même chien, après injections sous-cutanées de la même quantité d'insuline.

Réduction de 1/5.

TABLEAU XI

Valeurs d'hypoglycémie observées après injections sous-cutanées de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. du poids du corps chez le chien normal à l'état de veille :

CHIENS	Pourcentage de chute maxima	TEMPS de chute maxima	AIRES d'hypoglycémie		TEMPS d'hypoglycémie	AIRES d'assimilation		AIRES de restauration	
			Totales	Par minute		Totales	Par minute	Totales	Par minute
17	33%	100	33,25	0,175	190	21,35	0,194	11,90	0,170
	32%	90	25,90	0,191	125	19,55	0,217	6,35	0,141
18	40%	70	42,52	0,283	180	35,42	0,322	7,10	0,157
	39%	90	28,42	0,183	155	14,10	0,235	14,32	0,220
25	49%	120	91,83	0,298	380	35,47	0,295	56,36	0,299
	49%	90	70,78	0,246	285	19,05	0,211	51,73	0,265
	44%	70	48,38	0,250	208	15,00	0,214	33,38	0,241
	28%	125	30,52	0,152	215	18,90	0,157	11,62	0,122
	40%	50	39,42	0,238	165	19,17	0,239	20,25	0,176
27	36%	165	47,62	0,216	220	34,84	0,241	12,78	0,232
	41%	110	56,70	0,257	220	44,98	0,272	11,72	0,213
	57%	195	88,35	0,294	300	54,72	0,277	34,23	0,326
	47%	210	101,53	0,330	307	75,62	0,364	25,91	0,267
	70%	100	74,11	0,300	247	52,39	0,317	21,72	0,264
29	25%	70	16,38	0,111	162	10,63	0,125	5,75	0,062
	36%	70	48,90	0,181	270	33,55	0,224	15,35	0,127
	38%	80	55,64	0,195	285	25,92	0,235	29,72	0,170
	31%	70	42,85	0,174	245	34,00	0,206	8,85	0,110
30	37%	110	39,27	0,157	248	16,00	0,145	23,27	0,168
	21%	165	19,55	0,086	225	17,35	0,105	2,20	0,036
	15%	120	12,35	0,092	133	11,23	0,093	1,12	0,062
32	37%	80	53,15	0,193	275	23,67	0,197	29,48	0,399
	38%	100	39,95	0,184	220	30,75	0,307	9,20	0,230
33	42%	70	27,55	0,190	145	15,85	0,187	11,70	0,191
	27%	180	22,10	0,110	200	12,00	0,150	10,10	0,069
34	42%	195	53,85	0,176	305	33,30	0,148	20,55	0,256
	44%	180	70,32	0,251	280	46,90	0,260	23,42	0,234

a) *Hypoglycémie maxima.*

Comme dans le cas des injections intraveineuses, le pourcentage d'hypoglycémie maxima s'est montré chez certains

animaux assez constant (chiens 17, 18, 25, 29, 32 et 34), et chez d'autres, au contraire, très variable (27, 30 et 33). Mais, il a surtout beaucoup varié, en valeur absolue, pour une même dose d'insuline, d'un animal à l'autre, comme le montre le tableau XII mettant en parallèle les diverses moyennes obtenues à cet égard.

TABLEAU XII

Moyennes des pourcentages d'hypoglycémie observées après injections sous-cutanées de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps chez le chien normal à l'état de veille :

Chiens.	17	18	25	27	29	30	32
Moyennes.	32,5 %	39,5 %	42 %	50 %	32 %	24 %	37,5 %
Chiens.	33	34					
Moyennes.	34,5 %	43 %					

On peut admettre que le taux minimum de glycémie observé a été ici encore d'autant plus bas que la glycémie initiale a été elle-même plus basse. Mais le pourcentage de chute maxima s'est révélé parfaitement indépendant du taux de la glycémie avant l'injection d'insuline.

Les temps au bout desquels s'est produit l'hypoglycémie maxima ont peu varié chez certains animaux (les mêmes qui ont présenté des pourcentages de chute constants : chiens 17, 18, 29, 32 et 34) et, au contraire, se sont montrés très différents chez d'autres (chiens 27, 30 et 33). Les moyennes, rapprochées l'une de l'autre, montrent dans tous les cas, d'assez grandes divergences suivant les chiens.

TABLEAU XIII

Moyennes des temps de production de l'effet hypoglycémiant maximum après injections sous-cutanées de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids chez le chien normal à l'état de veille :

Chiens.	17	18	25	27	29	30	32
Moyennes.	95'	80'	91'	155'	72'	131'	90'
Chiens.	33	34					
Moyennes.	125'	187'					

De l'ensemble de ces chiffres, il résulte que l'hypoglycémie maxima se produit le plus souvent après une heure trente, en cas d'injections sous-cutanées d'insuline (en moyenne 109 minutes).

b) Aires d'hypoglycémie totales.

La lecture du tableau XI montre que ces aires ont généralement varié dans des proportions notables chez le même animal. Les chiens 25 et 29 montrent, à cet égard, des différences allant du simple au triple; le chien 27 du simple au double. Dans un seul cas, celui du chien 33, les aires furent voisines l'une de l'autre.

Les moyennes indiquent également des variations considérables d'un animal à l'autre, ainsi qu'en témoignent les chiffres ci-dessous :

TABLEAU XIV

Moyennes des aires d'hypoglycémie totales obtenues après injections sous-cutanées de 1/4 d'unité d'insuline par kilog. de poids du corps chez le chien normal à l'état de veille :

Chiens	17	18	25	27	29	30	32
Moyennes	29,57	35,47	56,58	73,66	40,94	23,72	46,55
Chiens	33	34					
Moyennes	24,82	62,08					

c) Aires d'hypoglycémie par minute et temps pendant lesquels se sont inscrites les courbes d'hypoglycémie.

Ici encore, le tableau XI montre de grosses variations chez le même animal et d'un animal à l'autre. Les moyennes comparées entre elles donnent les chiffres suivants :

TABLEAU XV

Moyennes des aires d'hypoglycémie par minute et des temps d'hypoglycémie après injections sous-cutanées de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps chez le chien normal à l'état de veille :

CHIENS	AIRES	TEMPS
	d'hypoglycémie par minute	d'hypoglycémie
17.	0,18	157'
18.	0,23	167'
25.	0,23	250'
27.	0,27	259'
29.	0,16	240'
30.	0,11	202'
32.	0,18	247'
33.	0,15	172'
34.	0,21	292'

d) Aires d'assimilation et aires de restauration totales et par minute.

Comme toutes les valeurs précédentes, les aires d'assimilation et de restauration, pourtant le plus souvent aisément dissociables, ont varié dans des proportions importantes chez le même chien et d'un animal à l'autre, comme on peut le constater à la lecture du tableau XI et ainsi qu'il ressort des moyennes suivantes :

TABLEAU XVI

Moyennes des aires d'assimilation et de restauration obtenues par injections sous-cutanées de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps chez le chien normal à l'état de veille :

CHIENS	AIRES D'ASSIMILATION		AIRES DE RESTAURATION	
	Totales	Par minute	Totales	Par minute
17.	20,45	0,205	9,12	0,155
18.	24,76	0,278	10,71	0,188
25.	40,13	0,265	16,05	0,136
27.	52,37	0,288	21,25	0,260
29.	26,02	0,199	14,90	0,117
30.	14,86	0,114	8,86	0,088
32.	27,21	0,252	19,34	0,133
33.	13,92	0,168	10,90	0,130
34.	40,10	0,204	21,98	0,245

Un seul fait paraît ressortir d'une façon constante de la lecture de ce tableau ; c'est qu'à la suite des injections sous-cutanées d'insuline, les aires d'assimilation sont constamment plus grandes que les aires de restauration et ceci dans des proportions souvent considérables. Les différences s'estompent naturellement en ce qui concerne les aires d'assimilation et de restauration par minute, puisque les premières s'inscrivent dans un temps beaucoup plus long que les deuxièmes.

CONCLUSIONS

1° Bien qu'établies à plusieurs reprises dans des conditions rigoureusement identiques, après injections sous-cutanées d'insuline, les valeurs représentant la chute maxima d'hypoglycémie et surtout les aires d'hypoglycémie totales et par minute, la durée totale d'hypoglycémie, les aires d'assimilation et de restauration totales et par minutes varient dans des proportions assez importantes non seulement d'un animal à l'autre, mais chez le même chien.

2° Quelles que soient les différences observées dans les diverses valeurs d'hypoglycémie obtenues, ainsi que dans l'allure générale des courbes, on peut cependant se rendre aisément compte que l'action de l'insuline se produit le plus souvent tardivement et lentement, mais qu'elle se prolonge longtemps. Dans l'ensemble, l'hypoglycémie produite par injection sous-cutanée d'insuline présente une ampleur très considérable.

3° Un phénomène non moins caractéristique se trouve dans la grande disproportion qui existe entre les phases d'assimilation et les phases de restauration, la première étant toujours beaucoup plus grande que la deuxième, ce qui montre que l'action efficace de l'insuline est généralement très étendue.

CHAPITRE III

ETUDE COMPARATIVE DES ACTIONS HYPOGLYCEMIANTES DETERMINEES CHEZ LE CHIEN NORMAL A L'ETAT DE VEILLE PAR DES INJECTIONS INTRAVEINEUSES ET SOUS-CUTANEEES DE MEMES QUANTITES D'INSULINE.

Dès le début des recherches sur l'insuline, on s'est naturellement occupé de comparer l'effet sur la glycémie des injections d'insuline administrée par diverses voies. Tous les auteurs reconnurent notamment que l'injection intraveineuse détermine une chute de glycémie plus rapide que l'injection sous-cutanée, mais que le taux du sucre sanguin revient plus vite dans le premier cas.

Cependant, indépendamment de ce décalage dans le temps, la valeur absolue de l'hypoglycémie produite par l'un et l'autre mode d'injection semble avoir été appréciée de diverses manières. McCormick, McLeod et O'Brien (40) ne trouvent pas de différence appréciable. Sordelli, Houssay et Mazzocco (137) estiment l'action des injections intraveineuses, non seulement plus rapide, mais aussi plus intense, quoique moins durable que celle des injections sous-cutanées. McLeod (103) enfin conclut que, chez l'animal, l'insuline produit à peu près le même effet, qu'elle soit injectée par l'une ou l'autre voie. Tout au plus, l'hypoglycémie est elle un peu plus forte en même temps que plus rapide après injection intraveineuse; mais au bout d'une heure, il n'y a aucune différence appréciable, et le « retour de la glycémie à la normale se fait d'une façon pratiquement identique ».

Par contre, Grevenstuck, Laquer et Riesenbahn (60) estiment que l'activité de l'insuline est plus grande quand celle-ci est administrée sous la peau. Lamers (94), établissant quelle quantité de glucose il faut injecter pour contrebalancer l'hypoglycémie insulinique, a trouvé qu'il en fallait beaucoup plus

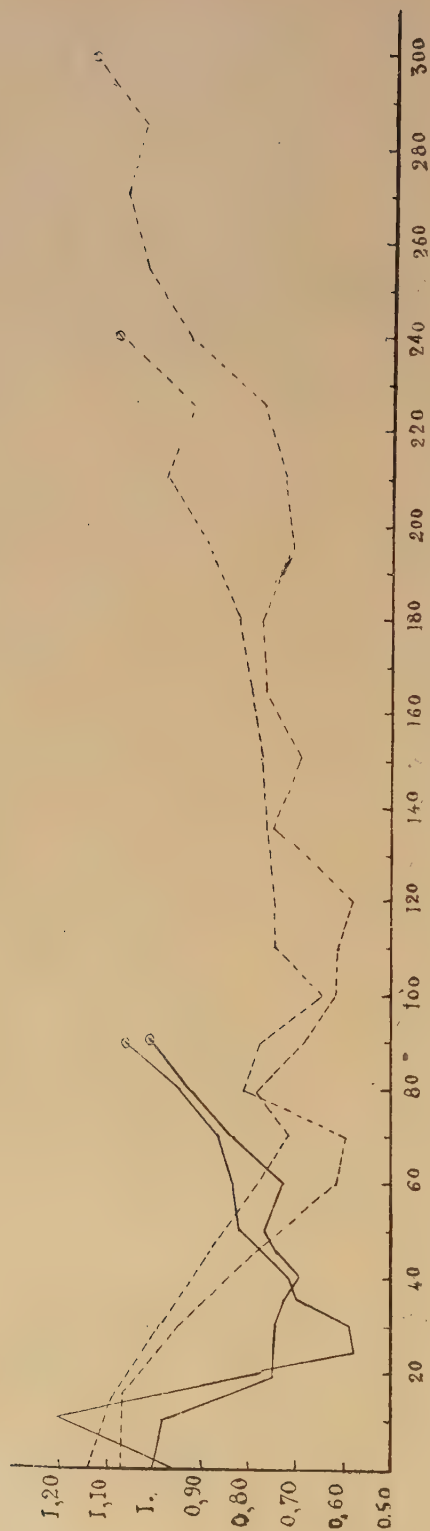


FIG. 19. — Courbes d'hypoglycémie obtenues, chez le même chien, après injections sous-cutanées et intraveineuses de la même dose d'insuline.
Réduction de moitié.

dans le cas de l'injection sous-cutanée que dans celui de l'injection intraveineuse. Enfin, Schmidt (134) a observé avec plus de fréquence des convulsions hypoglycémiques chez les lapins injectés par voie sous-cutanée que chez des témoins recevant par voie intraveineuse des quantités égales d'insuline.

★ ★

Les divergences existant dans les conclusions des divers auteurs ne peuvent s'expliquer que par des différences de techniques. Dans beaucoup de cas, notamment, les prises de sang ont été faites d'une façon trop rare, ou elles ont été trop espacées. D'autre part, certains résultats peuvent aussi, comme nous le verrons, donner lieu à des erreurs d'interprétation. Il n'est cependant que de jeter les yeux sur les courbes 19 et 20, prises au hasard de nos expériences, pour voir quelles différences profondes séparent les effets produits par des injections de mêmes doses d'insuline chez le même animal, mais administrées par voies sous-cutanée ou intraveineuse. On voit sans doute que les phénomènes sont décalés dans le temps, mais, on se rend compte aussi aisément qu'ils présentent une ampleur bien différente dans les deux cas.

Dans le cas d'injection intraveineuse, la chute de la glycémie est précoce, rapide, presque brutale ; mais, le plateau d'hypoglycémie maxima manque ou dure peu, et la glycémie remonte assez vite à son taux initial. Dans le cas d'injections sous-cutanées, par contre, l'hypoglycémie se constitue plus lentement et aussi plus doucement ; mais, une fois produite, elle s'attarde ; la courbe traîne aux environs du taux le plus bas, et ce n'est qu'au bout d'un temps plus ou moins long qu'elle revient progressivement à la normale.

★ ★

Si, de plus, on compare, comme nous l'avons fait avec M. E. Aubertin (7) à la Société de Biologie de Bordeaux, le 8^e juin 1932, les chiffres obtenus en calculant les valeurs respectives de ces deux sortes d'hypoglycémies, deux faits frappent aussitôt :

En premier lieu, tandis que les résultats de plusieurs expé-

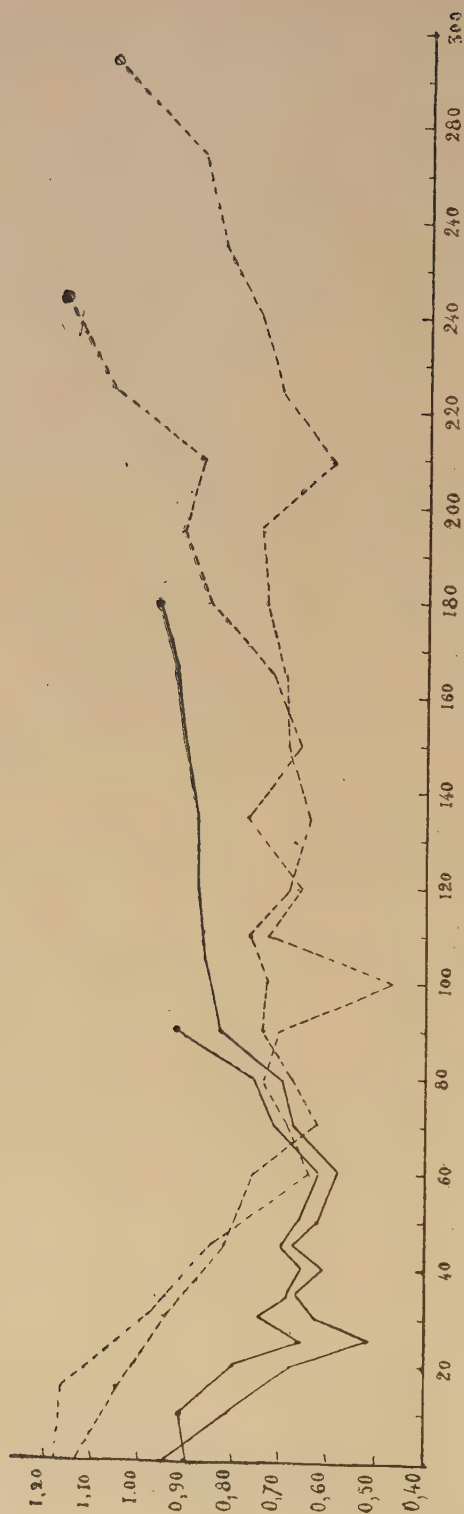


Fig. 20. — Courbes d'hypoglycémie obtenues chez le même chien, après injections sous-cutanées et intraveineuses de la même dose d'insuline.

Réduction de moitié.

riences conduites de manière identique chez le même chien sont assez constants après les injections intraveineuses, ils sont beaucoup plus variables d'une expérience à l'autre, après les injections sous la peau, comme nous l'avons signalé dans les chapitres précédents. Nous reviendrons ultérieurement sur ce fait. Il est probable que la résorption de l'insuline injectée sous la peau ne s'opère pas dans tous les cas de la même façon ; et que, de la plus ou moins grande rapidité avec laquelle elle passe dans la circulation, résultent des effets variables. Cependant, dans nos expériences, les mêmes quantités furent toujours injectées sous le même volume, et dans les mêmes régions. Mais, il est vrai que les animaux n'ont pas toujours montré une égale placidité, se débattant plus ou moins selon les jours, ce qui a pu modifier les conditions d'absorption de l'insuline dans le tissu cellulaire sous-cutané. Nous verrons à la fin de cette thèse comment des différences dans la résorption de l'insuline peut entraîner des variations dans son effet. D'autre part, l'action de l'insuline, s'échelonnant, après injection sous-cutanée, sur un intervalle de temps assez long, il est logique de penser que des réactions intercurrentes peuvent survenir. Elles sont, en effet, toujours possibles, même à l'état normal, même sans cause apparente, si l'on en juge par l'instabilité plus ou moins notable de la glycémie, qu'il n'est pas rare d'observer, chez des sujets à jeun et au repos.

Quoi qu'il en soit, si nous considérons les valeurs comparées des divers tests d'appréciation de l'hypoglycémie, obtenues dans les deux modes d'injection, deux chiffres nous paraissent surtout à étudier en ce qu'ils peuvent donner lieu à des erreurs d'interprétation : ce sont ceux qui expriment les valeurs moyennes des pourcentages d'hypoglycémie maxima et des temps dans lesquels ces hypoglycémies se sont constituées dans les deux cas.

En ce qui concerne l'*hypoglycémie maxima*, c'est tantôt l'injection intraveineuse et tantôt l'injection sous-cutanée qui donne les valeurs les plus fortes. Mais, fait unique, les moyennes ont été, dans nos expériences, rigoureusement les mêmes, et sont de 37 % dans l'un et l'autre mode d'injection. On s'ex-

plique, dans ces conditions, que certains auteurs aient pu dire que les effets hypoglycémians de l'insuline étaient identiques, que l'hormone fût injectée par voie veineuse, ou par voie sous-cutanée.

D'autre part, les moyennès des *temps*, pendant lesquels cette *hypoglycémie maxima* s'est constituée, furent, en cas d'administration intraveineuse, de 32 minutes, et en cas d'injection sous la peau de 109 minutes, ce qui montre combien l'action de l'insuline est plus rapide dans le premier cas. De là à conclure qu'elle est plus intense, il n'y avait qu'un pas; et il fut franchi.

Mais, il suffit de comparer les chiffres, obtenus dans l'établissement des autres tests d'appréciation de la valeur des hypoglycémies, produites dans les deux modes d'injection, pour se rendre compte de l'inexactitude d'une telle conclusion.

Quelles que soient les différences observées dans les valeurs d'hypoglycémie chez le même animal, après injection sous la peau, elles varient cependant le plus souvent entre des limites qui ne sont pas celles des valeurs obtenues après les injections intraveineuses, et la comparaison des moyennes reste éloquente.

C'est ainsi que les moyennes des *aires d'hypoglycémie totales* sont les suivantes dans les deux cas :

TABLEAU XVII

Moyennes des aires d'hypoglycémie totales obtenues après injections intraveineuses et sous-cutanées de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps chez le chien normal à l'état de veille :

CHIENS	INJECTIONS intra veineuses	INJECTIONS sous-cutanées
17.	19,05	29,57
18.	19,13	35,47
25.	12,66	56,58
27.	17,68	73,66
29.	5,88	40,94
30.	22,83	23,73
32.	18,52	46,55
33.	16,76	24,82
34.	21,91	62,08

On voit que, dans tous les cas, l'aire d'hypoglycémie totale a été plus grande après injection sous-cutanée. Chez le chien 30, la différence est faible, il est vrai ; mais, dans trois cas (chiens 17, 18 et 33), l'aire d'hypoglycémie après injection sous la peau est plus grande d'un tiers ; dans un cas, elle est trois fois plus étendue (chien 32) ; dans trois cas, quatre fois plus (chiens 25, 27 et 34), et dans un cas, près de huit fois plus (chien 29).

Le calcul des *aires d'hypoglycémie par minute* nous donne les chiffres suivants :

TABLEAU XVIII

Moyennes des aires d'hypoglycémie par minute obtenues après injections intraveineuses et sous-cutanées de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps chez le chien normal à l'état de veille :

CHIENS	INJECTIONS intra veineuses	INJECTIONS sous-cutanées
17.	0,160	0,183
18.	0,218	0,233
25.	0,159	0,237
27.	0,141	0,279
29.	0,107	0,165
30.	0,227	0,111
32.	0,174	0,188
33.	0,162	0,150
34.	0,187	0,213

La lecture de ces chiffres accuse naturellement des différences beaucoup moins marquées entre les deux modes d'injection, puisque les temps dans lesquels s'inscrivent les courbes d'hypoglycémie sont beaucoup plus longs après injection sous la peau qu'après injection dans les veines. Il est tout de même digne d'intérêt de remarquer que dans 7 cas sur 9, l'aire d'hypoglycémie par minute est plus grande après administration sous-cutanée. Ceci montre qu'il y a non seulement dans ce cas augmentation de l'effet hypoglycémiant de l'insuline par prolon-

gation de cet effet, mais aussi le plus souvent, augmentation de l'intensité de l'action hypoglycémiante de l'hormone, en fonction du temps.

Les moyennes des *aires d'assimilation* ont été comparative-ment, dans les deux cas, les suivantes (*tableau XIX*).

TABLEAU XIX

Moyennes des aires d'assimilation totales et par minute obtenues après injections intraveineuses et sous-cutanées de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps chez le chien normal, à l'état de veille :

CHIENS	AIRES D'ASSIMILATION totales		AIRES D'ASSIMILATION par minute	
	Intraveineuses	Sous- cutanées	Intraveineuses	Sous- cutanées
17	8,54	20,45	0,268	0,205
18	10,37	24,76	0,237	0,278
25	6,21	40,13	0,147	0,265
27	11,16	52,37	0,165	0,288
29	3,63	26,02	0,115	0,199
30	10,75	14,86	0,275	0,114
32	8,87	27,21	0,158	0,252
33	3,83	13,92	0,121	0,168
34	14,79	40,10	0,249	0,204

Ce tableau montre l'augmentation très importante de l'aire d'assimilation dans tous les cas, après l'injection sous-cutanée, par rapport à la valeur de cette aire après injection intraveineuse. On peut résumer les faits en calculant la moyenne des deux aires obtenues chez tous les animaux dans les deux cas : elles sont de 10,33 après injection intraveineuse, et de 32,20 après injection sous-cutanée.

En ce qui concerne l'*aire d'assimilation, par minute*, elle est également plus grande après les injections sous-cutanées dans 6 cas sur 9, ce qui corrobore les renseignements déjà fournis à cet égard par les moyennes des aires d'hypoglycémie par minute.

Enfin, les moyennes des *aires de restauration* ont donné les valeurs suivantes (tableau XX).

TABLEAU XX

Moyennes des aires de restauration totales et par minute obtenues après injections intraveineuses et sous-cutanées de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps chez le chien normal à l'état de veille :

CHIENS	AIRES DE RESTAURATION		AIRES DE RESTAURATION par minute	
	Intraveineuses	Sous - cutanées	Intraveineuses	Sous - cutanées
17	10,51	9,12	0,123	0,155
18	8,76	10,71	0,202	0,188
25	7,20	16,05	0,155	0,136
27	6,51	21,25	0,113	0,260
29	2,34	14,90	0,101	0,117
30	12,08	8,86	0,192	0,088
32	3,83	18,82	0,121	0,168
34	14,29	40,10	0,248	0,204

L'aire de restauration est donc parfois plus grande, plus souvent plus petite après les injections intraveineuses qu'après les injections sous-cutanées. En moyenne, elle est de 7,98 dans le premier cas et de 14,56 dans le deuxième. Quant à l'*aire de restauration par minute*, elle est dans cinq cas sur neuf en augmentation, et dans quatre cas en diminution après les injections intraveineuses. Les moyennes sont donc dans les deux cas assez voisines.

CONCLUSIONS

Il ressort des recherches précédentes que l'action hypoglycémiant de l'insuline s'exerce plus tardivement après les injections sous-cutanées qu'après les injections intraveineuses. Mais, l'effet produit est plus long, et si le pourcentage de chute maximum est le même, les aires d'hypoglycémie sont considérablement plus grandes. L'augmentation de l'aire d'hypoglycémie porte un peu sur l'aire de restauration, mais beaucoup plus sur l'aire d'assimilation, ce qui montre qu'il s'agit bien véritablement d'une activité plus grande de l'insuline. Cette augmentation de l'activité ne se manifeste pas seulement par une prolongation de l'effet hypoglycémiant, mais aussi par une intensité plus grande, puisque les aires d'hypoglycémie et d'assimilation par minute sont plus élevées que les aires correspondantes obtenues après injection intraveineuse.

On peut donc conclure que la même quantité d'insuline, administrée au même chien, détermine des hypoglycémies beaucoup plus importantes lorsque les injections sont faites sous la peau, que lorsqu'elles sont faites dans les veines.

Il est permis de supposer que la raison d'une telle différence tient à ce que, dans le premier cas, l'insuline arrive par petites quantités dans la circulation, tandis que, dans le deuxième, il se produit un brusque excès d'insuline circulante.

La première idée qui vient alors à l'esprit est de se demander si, lorsqu'il arrive une trop grande quantité d'insuline dans la circulation, une partie n'est pas éliminée par les émonctoires naturels, le rein en particulier. C'est l'hypothèse émise par Fisher et Noble et Lamers notamment. On peut aussi supposer que certains organes jouissent d'un pouvoir de régulation de l'insulinémie, en neutralisant l'hormone circulant en trop grand

excès. Le foie a été notamment incriminé à cet égard par Schmidt.

C'est pour contrôler ces diverses hypothèses que nous avons entrepris une série de recherches chez des animaux auxquels nous avons coupé les uretères ou enlevé les reins ; ou bien chez lesquels nous avons injecté l'insuline directement dans la veine porte. Ces expériences seront rapportées dans la quatrième et la cinquième partie de ce mémoire.

Auparavant, nous étudierons l'effet de l'anesthésie au chloralose sur l'action hypoglycémiant de l'insuline ; les résultats que nous avons obtenus, à cet égard, pouvant nous être de quelque utilité pour répondre aux questions précédentes.

TROISIÈME PARTIE

**De l'action hypoglycémiant de l'insuline
chez le chien normal anesthésié au chloralose**

CHAPITRE PREMIER

DE L'INFLUENCE DU CHLORALOSE SUR LA GLYCEMIE

L'expérimentateur qui cherche à faire des études sur les variations de la glycémie se trouve fort embarrassé si, au cours de ses expériences, il est obligé d'anesthésier les animaux.

L'éther, le chloroforme, la morphine, le chloral, le luminal, l'uréthane, le dormiol, le curare produisent en effet, par eux-mêmes, de l'hyperglycémie, ainsi que l'on peut s'en rendre compte à la lecture des travaux de Pollak, de Bang, de Fontès et Thivolle, de Steinmetzer et Swoboda, Pic et Eonomo, Roucata, Burger et Kramer, Brugsch et Horsters (23).

Pour Ionesco (77 et 78), cependant, le somnifène ne modifierait pas le taux du sucre sanguin. Par contre, Horsters et Brugsch estiment que ce narcotique agit à cet égard tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre, produisant soit de l'hyperglycémie, soit de l'hypoglycémie. Ce corps serait le seul à agir ainsi parmi tous les dérivés barbituriques, dérivés qui provoquent régulièrement une augmentation du taux du sucre du sang.

Le somnifène n'est d'ailleurs pas un anesthésique idéal dans le genre d'expérimentation dont il s'agit dans ce mémoire ; car, pour obtenir un sommeil suffisant, il faut employer des doses assez fortes (5 cc. dans les veines pour un chien de 20 kg.) ; Mais dans ces conditions, l'animal dort ou reste hébété très longtemps, parfois pendant 48 heures.

Le chloralose est plus commode. Administré dans les veines à la dose de 0,10 gr. par kilogr. de poids du corps, il provoque

un sommeil complet qui dure 8 à 10 heures; mais, une fois réveillé, l'animal reprend rapidement son allure normale.

Malheureusement, le chloralose, qui est couramment utilisé en médecine expérimentale, élève la glycémie, ainsi qu'on peut le voir dans le tableau XXI.

TABLEAU XXI

Glycémie normale des chiens à l'état de veille et des mêmes chiens sous chloralose (chiffres établis au bout d'une heure d'anesthésie) :

CHIENS	AVANT	APRÈS
24.	1,08	1,16
25.	0,98	1,23
27.	0,93	1,09
28.	1,14	1,20
29.	1,08	1,18
30.	0,98	1,01

L'élévation de la glycémie se produit généralement très vite après l'injection du narcotique, puis le taux du sucre sanguin reste à peu près étale pendant toute la période d'anesthésie. Comme on le voit par les chiffres ci-dessus, le chloralose ne donne pas, d'ailleurs, une hyperglycémie très élevée. Celle-ci varie suivant les chiens, mais elle est en moyenne de 10 cgr. au bout d'une heure.

Quelques travaux ont eu pour but d'étudier l'influence des divers narcotiques sur l'action hypoglycémiant de l'insuline. Les résultats obtenus semblent variables. C'est ainsi que Bang admet que l'uréthane neutralise l'action de l'insuline. Mais, Horsters et Brugsch ont pu obtenir des hypoglycémies importantes chez des lapins anesthésiés avec ce produit. Ces mêmes auteurs contredisent également l'opinion de Roucata, pour qui l'insuline n'agirait pas chez les animaux curarisés. Divers expérimentateurs ont montré que l'insuline peut venir à bout des hyperglycémies produites par l'éther, le chloroforme et les anesthésiques du même ordre (McLeod, Mauriac et Aubertin);

mais, il faut employer des doses plus fortes que chez l'animal en état de veille pour obtenir le même effet.

D'une manière générale, il faut reconnaître qu'aucune étude bien précise n'a été faite sur l'influence exercée par les divers anesthésiques sur l'action hypoglycémiant de l'insuline. Seules, celles de Brugsch et Horsters paraissent envisager la question dans son ensemble; mais, leurs conclusions sont confuses; leurs dosages n'ont pas été faits assez souvent et, surtout, aucun test d'appréciation de la valeur des hypoglycémies produites n'a été établi. Il est donc difficile de dire, d'une manière certaine, si les narcotiques employés par ces auteurs ont augmenté ou diminué l'activité de l'insuline. Un seul fait paraît résulter de leurs recherches: c'est que les animaux anesthésiés peuvent supporter, sans présenter de convulsions, de grosses doses d'insuline, entraînant des chutes du sucre sanguin à un niveau très bas. Mais, il est clair que ce phénomène est dû à l'inhibition des centres nerveux.

En 1924, au cours de recherches effectuées avec M. le professeur Mauriac, M. E. Aubertin ⁽¹⁾, expérimentant chez le lapin, avait cru observer que le chloroforme, l'éther et le chloralose entraînent une diminution de l'activité de l'insuline sur le sucre du sang. Cette appréciation étant basée cependant sur des expériences conduites suivant les méthodes usuelles par simple dosage de la glycémie pratiqué avant l'injection de l'insuline et un temps déterminé après elle (de 40 à 60 minutes), M. E. Aubertin voulut reprendre cette question, en employant la méthode que nous avons exposée précédemment. Malheureusement, le temps nous a manqué pour poursuivre cette étude avec un grand nombre d'anesthésiques. Nous avons dû nous cantonner à l'emploi du chloralose. On verra, d'ailleurs, que les résultats que nous avons obtenus ne laissent pas que d'être surprenants et en quelque sorte paradoxaux, comme nous allons le voir aux chapitres suivants.

1. MAURIAC et AUBERTIN. — De l'influence du chloroforme, de l'éther et du chloralose sur l'action de l'insuline. C.R.S.B., t. 91, n° 20, p. 36, 1924.

CHAPITRE II

DE L'ACTION HYPOGLYCEMIANTE DES INJECTIONS INTRA VEINEUSES D'INSULINE CHEZ LE CHIEN NORMAL ANESTHESIE AU CHLORALOSE

Nous avons étudié l'action hypoglycémiant de l'insuline administrée dans les veines à la dose de $1/4$ d'unité par kilo, chez six chiens soumis à l'anesthésie au chloralose.

Les figures 21 et 22 montrent des types de courbes d'hypoglycémie obtenues dans ces conditions. Nous avons inscrit sur les

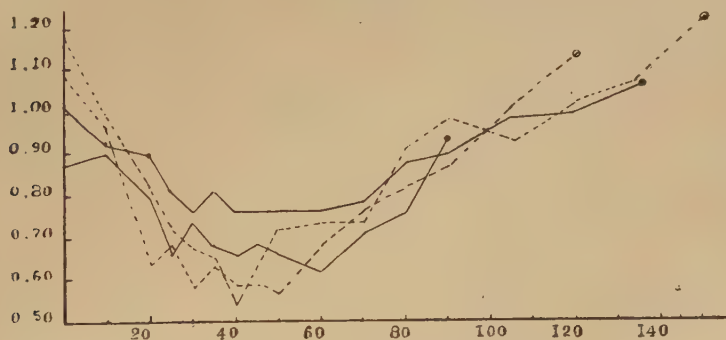


FIG. 21. — Courbes d'hypoglycémie obtenues chez le même chien, après injection intraveineuse de la même dose d'insuline, avec (en pontillé) et sans anesthésie (en traits pleins).

Réduction de $1/3$.

mêmes graphiques, les lignes observées chez les mêmes chiens, à l'état de veille, avec des doses égales d'insuline, administrées par la même voie.

Les résultats que nous avons obtenus à cet égard ont quelque peu varié suivant les animaux. Ainsi, la figure 21 montre des courbes d'allure générale assez semblable, que l'animal fût chloralosé ou à l'état de veille. Seul, le plateau d'hypoglycémie

maxima paraît plus marqué et situé, d'ailleurs, à un niveau un peu plus bas, en cas d'anesthésie. La figure 22 montre, par contre, des différences plus accusées. La ligne de descente est à peu près la même dans les deux cas ; mais, les plateaux d'hypoglycémie maxima sont beaucoup plus grands après anesthésie au chloralose, et rappellent ceux que l'on observe après injection sous-cutanée chez l'animal normal.

*
**

Les valeurs d'hypoglycémie obtenues chez chacun des six chiens qui ont servi à ces expériences sont inscrites dans ce tableau XXII.

TABLEAU XXII

Valeurs d'hypoglycémie obtenues après injections intraveineuses de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps chez le chien normal anesthésié au chloralose :

CHIENS	CHUTES maxima	TEMPS de chutes maxima	AIRES d'hypoglycémie totales	AIRES d'hypoglycémie par minute	TEMPS d'hypoglycémie	AIRES d'assimilation totales	AIRES d'assimilation par minute	AIRES de restauration totales	AIRES de restauration par minute
24.....	43 %	30	32,25	0,273	118	8,02	0,267	24,13	0,274
	40 %	40	41,95	0,237	177	9,30	0,232	32,67	0,239
25.....	39 %	45	36,86	0,249	160	9,35	0,207	27,47	0,274
	40 %	25	39,10	0,244	160	5,32	0,212	33,78	0,250
	44 %	40	60,65	0,317	190	13,80	0,345	46,45	0,331
27.....	23 %	60	9,50	0,079	120	2,98	0,049	6,52	0,108
	53 %	40	41,60	0,282	147	13,45	0,336	28,21	0,281
	48 %	30	31,61	0,282	114	16,97	0,339	14,64	0,228
28.....	41 %	70	52,62	0,269	195	31,62	0,351	21,00	0,200
	42 %	43	44,40	0,211	210	26,85	0,198	17,55	0,233
29.....	34 %	35	33,72	0,187	180	18,60	0,265	15,12	0,137
	32 %	30	19,92	0,199	100	8,37	0,239	11,55	0,177
	41 %	70	50,08	0,246	203	35,44	0,295	14,64	0,175
30.....	32 %	35	30,68	0,170	180	17,48	0,194	13,20	0,146
	36 %	45	23,55	0,131	173	12,50	0,178	11,05	0,107
	41 %	25	22,07	0,183	120	8,75	0,250	13,32	0,156

D'une manière générale, on peut dire que les variations observées dans les valeurs d'hypoglycémie obtenues par injections intraveineuses dans le cas des chiens en état de veille se retrouvent chez les chiens chloralosés, toujours beaucoup plus marquées d'un animal à l'autre que chez le même animal.

*
* *

Mais les chiffres présentent surtout de l'intérêt, si on met en parallèle les résultats obtenus chez le même animal dans ces deux états. Nous rapportons à cet égard d'abord les moyennes obtenues chez chaque animal, puis les moyennes des chiffres obtenus chez tous les animaux (tableaux XXIII et XXIV).

TABLEAU XXIII

Moyennes des valeurs d'hypoglycémie obtenues après injections intraveineuses de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps chez chaque chien, observé successivement, à l'état de veille et sous chloralose :

CHIENS	CONDITIONS	CHUTE maxima	Temps de chute maxima	AIRES d'hypoglycémie totales	AIRES d'hypoglycémie par minute	TEMPS d'hypoglycémie	AIRES d'assimilation totales	AIRES d'assimilation par minute	AIRES de restauration totales	AIRES de restauration par minute
24	Chloralose	41 %	55	37,10	0,255	153	8,66	0,249	28,40	0,256
	Veille. . . .	34 %	27	21,26	0,193	124	3,89	0,128	17,39	0,184
25	Chloralose	41 %	37	45,57	0,270	170	9,49	0,254	37,23	0,276
	Veille. . . .	34 %	31	12,66	0,159	83	6,21	0,147	7,20	0,155
27	Chloralose	38 %	43	27,58	0,226	127	7,95	0,210	19,64	0,225
	Veille. . . .	32 %	38	17,68	0,141	122	11,16	0,165	6,51	0,113
28	Chloralose	41 %	56	48,51	0,240	134	29,13	0,274	19,27	0,216
	Veille. . . .	34 %	30	23,71	0,189	161	14,52	0,280	9,19	0,193
29	Chloralose	35 %	41	34,57	0,210	161	20,80	0,266	13,77	0,163
	Veille. . . .	19 %	33	5,88	0,107	41	3,63	0,115	2,24	0,101
30	Chloralose	36 %	35	25,43	0,163	157	12,91	0,207	12,52	0,136
	Veille. . . .	50 %	30	22,83	0,227	100	10,75	0,275	12,08	0,192

TABLEAU XXIV

Moyennes des valeurs d'hypoglycémie obtenues chez six chiens, observés successivement, à l'état de veille et sous chloralose, après injection intraveineuse de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps :

	Chloralose	Veille	Différences	Pourcentage d'augmentation
Chute maxima.	40 %	34 %	+6 %	15
Temps de chute maxima	44 min.	31 min.	+13 min.	30
Aires d'hypoglycémie totales	36,28	16,55	+19,73	55
Aires d'hypoglycémie par minute. .	0,282	0,164	+0,118	44
Temps d'hypoglycémie.	155	105	+50	33
Aires d'assimilation.	14,82	9,24	+5,58	38
Aires d'assimilation par minute ...	0,243	0,196	+0,047	20
Aires de restauration.	21,80	7,44	+14,36	67
Aires de restauration par minute...	0,212	0,137	+0,075	36

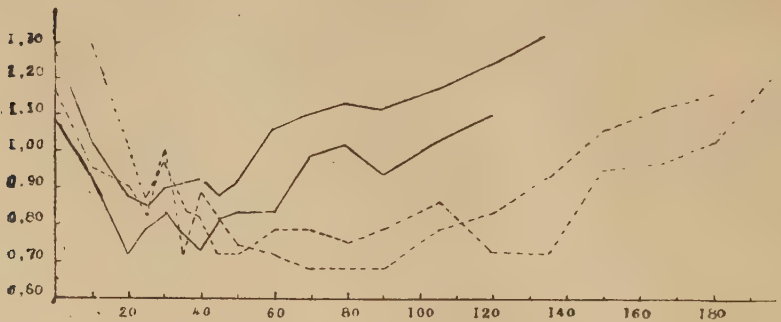


FIG. 22. — Courbes d'hypoglycémie obtenues chez le même chien, après injection intraveineuse de la même dose d'insuline, avec (en pointillé) ou sans anesthésie (en traits pleins).

CONCLUSIONS

Il résulte des chiffres précédents qu'à doses égales, l'action hypoglycémiant de l'insuline injectée dans les veines s'exerce parfois plus tardivement chez l'animal soumis au chloralose que chez l'animal en état de veille. Mais la valeur de l'hypoglycémie produite est beaucoup plus importante dans le premier cas. Ceci tient pour une part à ce que l'effet de l'insuline se fait sentir plus longuement, mais aussi à ce qu'il est plus intense, puisque les pourcentages de chute maxima sont plus grands et les aires d'hypoglycémie par minute plus étendues. Cependant, l'augmentation de l'effet hypoglycémiant de l'insuline chez l'animal chloralosé n'est pas due seulement à une augmentation de l'activité de l'hormone, liée évidemment à une réceptivité spéciale du sujet, mais aussi à une restauration moins rapide de la glycémie par l'organisme, puisque les aires de restauration sont également plus étendues, et les aires de restauration par minute plus grandes.

CHAPITRE III

DE L'ACTION HYPOGLYCEMIANTE DES INJECTIONS SOUS-CUTANÉES D'INSULINE CHEZ LE CHIEN NORMAL ANESTHÉSIE AU CHLORALOSE

I. — L'examen des figures 23 et 24 montre que les courbes d'hypoglycémie obtenues après injections sous-cutanées chez des chiens chloralosés ressemblent à celles que l'on obtient dans les mêmes conditions chez les mêmes animaux à l'état de veille. Elles sont cependant décalées dans le temps, plus étalées, et donnent l'impression de correspondre à des hypoglycémies d'ampleur plus grande.

II. — Le calcul des valeurs d'hypoglycémie nous a donné par ailleurs les chiffres suivants (tableau XXV) :

TABLEAU XXV

Valeurs d'hypoglycémie obtenues après injections sous-cutanées de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps chez le chien normal anesthésié au chloralose :

CHIENS	CHUTE maxima	TEMPS de chute	AIRES d'hypoglycémie totales	AIRES d'hypoglycémie par minute	TEMPS d'hypoglycémie	AIRES d'assimilation totales	AIRES d'assimilation par minute	AIRES de restauration totales	AIRES de restauration par minute
29.....	38 %	150	55,65	0,176	315	23,40	0,141	32,55	0,217
	43 %	165	66,40	0,245	270	47,20	0,286	19,20	0,182
30.....	37 %	170	60,52	0,198	305	38,10	0,224	22,42	0,166
	64 %	240	103,70	0,305	340	79,75	0,284	23,95	0,399
32.....	55 %	160	78,10	0,300	260	52,80	0,352	25,30	0,230

Nous n'avons pu établir les valeurs d'hypoglycémie après injections sous-cutanées chez le chien chloralosé que dans un nombre relativement restreint de cas. Il semble cependant résulter

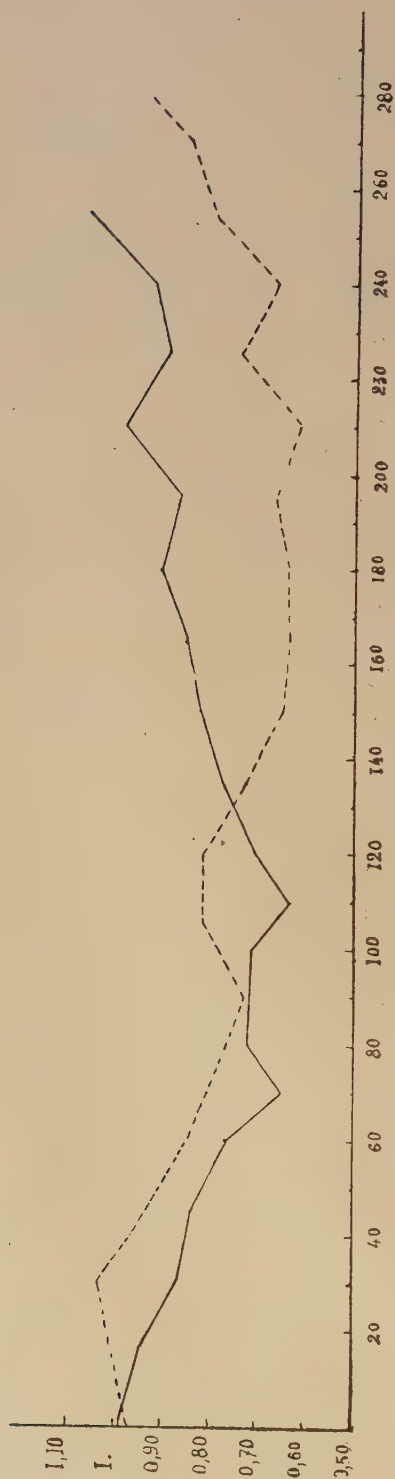


Fig. 23. — Courbes d'hypoglycémie obtenues après injections de mêmes doses d'insuline sous la peau, suivant que le chien est anesthésié (en pointillé) ou non (en traits pleins).

de la lecture du tableau précédent que les variations si considérables que nous avons observées chez le même animal, après injection d'insuline sous la peau à des chiens en état de veille, sont beaucoup moins importantes chez les chiens chloralosés. Ceci tendrait à prouver qu'une part des variations observées à l'état de veille est bien due, comme nous l'avions pensé, aux diverses réactions réflexes pouvant s'opérer sous l'influence des multiples incidents qui accompagnent la mise en expérience d'un chien pendant cinq heures, ainsi peut-être qu'à la résorption plus ou moins rapide de l'insuline, sous l'action notamment des mouvements de l'animal.

Par contre, on peut voir que les variations observées d'un animal à l'autre peuvent être aussi importantes, après anesthésie au chloralose, qu'en état de veille, puisque les chiens 29 et 32, par exemple, présentèrent avec de mêmes doses d'insuline des aires d'hypoglycémie maxima respectivement de soixante et quatre-vingt-dix centimètres carrés, en moyenne.

III. — L'établissement des moyennes des valeurs d'hypoglycémie obtenues chez le même chien chloralosé, par injections sous-cutanées et par injections intraveineuses, donnent le tableau XXVI :

TABLEAU XXVI

Moyennes des valeurs d'hypoglycémie obtenues respectivement après injections sous-cutanées et après injections intraveineuses de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps chez de mêmes chiens chloralosés :

	INJECTIONS intra- veineuses	INJECTIONS sous- cutanées	DIFFÉ- RENCES	Pourcentage d'augmentation
Chute maxima	40 %	47 %	+7	15
Temps de chute	44 min.	177 min.	+133 min.	75
Aires d'hypoglycémie totales	36,28	72,87	+36,59	51
Aires d'hypoglycémie par minute	0,282	0,244	—0,038	
Aires d'assimilation	14,82	48,25	+33,43	70
Aires d'assimilation par minute	0,243	0,257	+0,014	6
Aires de restauration	21,80	24,68	+2,88	12
Aires de restauration par minute	0,212	0,238	+0,026	10

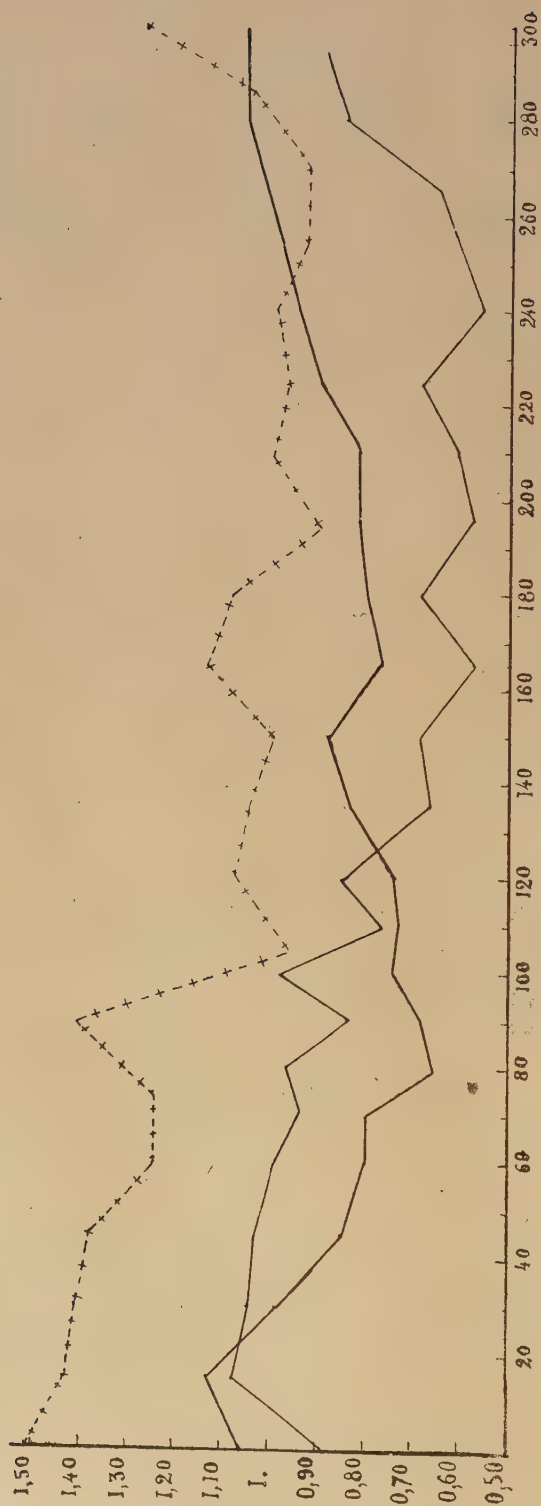


Fig. 24. — Courbes d'hypoglycémie obtenues après injections de mêmes doses d'insuline sous la peau, suivant que le chien est anesthésié (en pointillé) ou non (en traits pleins).

Réduction de moitié.

Il ressort de la lecture de ce tableau que les différences observées entre les effets produits chez le chien en état de veille par injections sous-cutanées et par injections intraveineuses d'insuline se retrouvent chez l'animal chloralosé. Ici encore l'hypoglycémie met plus de temps à se produire. Le plateau d'hypoglycémie se prolonge et le temps d'hypoglycémie est allongé; les aires d'hypoglycémie totales et par minute sont plus étendues, ainsi que les aires d'assimilation et de restauration. Le chloralose ne modifie donc pas les différences existant normalement entre l'action de l'insuline dans les deux modes d'injection.

IV. — On trouvera d'autre part, dans les tableaux ci-joints, la comparaison des valeurs moyennes obtenues chez chaque animal, après injection d'insuline sous la peau, suivant qu'il était anesthésié ou non; puis celle des moyennes obtenues globalement chez les trois animaux (tableaux XXVII et XXVIII) :

TABLEAU XXVII

Moyennes des valeurs d'hypoglycémie obtenues après injections sous-cutanées de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps chez chaque chien, observé successivement, à l'état de veille, puis sous chloralose :

CHIENS	CONDITIONS	CHUTE maxima	TEMPS de chute maxima	AIRES d'hypoglycémie totales	AIRES d'hypoglycémie par minute	TEMPS d'hypoglycémie	AIRES d'assimilation totales	AIRES d'assimilation par minute	AIRES de restauration totales	AIRES de restauration par minute
29	Chloralose	40 %	157	61,02	0,210	292	35,30	0,213	25,87	0,199
	Veille....	24 %	70	40,94	0,165	240	26,02	0,199	14,90	0,117
30	Chloralose	37 %	170	60,52	0,198	305	38,10	0,224	22,42	0,166
	Veille....	32 %	90	23,72	0,111	202	14,86	0,114	8,88	0,088
32	Chloralose	60 %	310	90,91	0,302	310	66,28	0,318	24,67	0,314
	Veille....	38 %	90	46,56	0,188	245	27,21	0,252	19,34	0,133

TABLEAU XXVIII

Moyennes des valeurs d'hypoglycémie obtenues chez trois chiens observés à l'état de veille, puis sous chloralose, après injections sous-cutanées de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps :

	CHLORALOSE	VEILLE	DIFFÉRENCES	Pourcentage d'augmentation
Chute maxima.	47 %	31 %	+16	35
Temps de chute maxima.	177 min.	83 min.	+ 94 min.	54
Aires d'hypoglycémie totales.	72,87	37,07	+35,80	50
Aires d'hypoglycémie par minute. .	0,244	0,154	+0,090	37
Temps d'hypoglycémie.	301	240	+ 61 min.	21
Aires d'assimilation.	48,25	22,73	+25,52	52
Aires d'assimilation par minute....	0,257	0,188	+0,069	27
Aires de restauration.	24,68	14,30	+10,30	45
Aires de restauration par minute...	0,238	0,112	+0,126	54

CONCLUSIONS

1° Les valeurs d'hypoglycémie obtenues par injections sous-cutanées d'insuline chez le chien normal chloralosé sont moins variables d'une expérience à l'autre que chez le même animal expérimenté dans des conditions analogues, mais à l'état de veille.

Elles varient cependant dans les mêmes proportions d'un animal à l'autre, que les chiens soient anesthésiés ou non.

2° L'anesthésie au chloralose ne modifie pas les différences existant normalement entre les actions hypoglycémiantes déterminées par les injections intraveineuses d'insuline et celles que provoquent les injections sous-cutanées.

3° Après injection sous-cutanée d'un quart d'unité d'insuline par kilog. du poids du corps, chez l'animal chloralosé, l'hypoglycémie se produit plus tardivement que chez l'animal en état de veille. Elle commence en général vers la deuxième heure après l'injection. A ce moment le taux du sucre du sang décroît régulièrement jusqu'à un minimum qui a lieu vers la quatrième heure. Il se produit un plateau très étendu, durant souvent deux ou trois heures, et la glycémie ne revient que très exceptionnellement à la normale avant la sixième heure. On se trouve donc dans la nécessité de faire des prises de sang au moins pendant sept heures, si on veut avoir quelques chances de voir la glycémie revenir à sa valeur primitive.

Il est vrai que, dans ce cas, la fluctuation du taux du sucre du sang se fait tellement lentement, tellement régulièrement que l'on peut se contenter, sans apporter de causes d'erreur bien appréciables, de faire des dosages seulement tous les quarts d'heure.

Cette prolongation considérable de l'hypoglycémie explique pour une part l'importante augmentation des aires d'hypoglycémie totales. Mais celle-ci est liée aussi à une activité beaucoup plus grande de l'insuline, qui se traduit par une chute

maxima plus prononcée et par des aires d'hypoglycémie par minute également plus grandes. L'augmentation de l'aire d'hypoglycémie totale porte d'ailleurs aussi bien sur les phases de restauration que sur les phases d'assimilation ; ce qui prouve que si l'activité de l'insuline est plus grande, la restauration de la glycémie effectuée par l'organisme s'effectue aussi plus lentement.

Les résultats obtenus par injections sous-cutanées sont donc analogues à ceux que l'on obtient par voie intraveineuse chez le chien chloralosé. Dans l'un et l'autre cas, on observe, par comparaison avec les hypoglycémies produites respectivement par les mêmes modes d'administration chez l'animal en état de veille, un effet sans doute retardé, mais d'une ampleur beaucoup plus considérable.

L'activité de l'insuline semble accrue. Le pouvoir de restauration du sucre sanguin de l'organisme semble diminué. Ces faits que nous nous contentons de signaler, pour le moment, sont d'autant plus curieux que le corps sous l'influence duquel ils se produisent provoque par lui-même de l'hyperglycémie. Il y a là un premier paradoxe que nous allons retrouver dans les chapitres suivants, à propos de l'action de l'insuline chez les animaux néphrectomisés ou uréterotomisés.

QUATRIÈME PARTIE

**De l'action hypoglycémiante de l'insuline
chez les animaux néphrectomisés
ou urétérotomisés**

AVANT-PROPOS

Nous avons vu précédemment que l'insuline exerce des effets hypoglycémians plus importants, lorsqu'elle est injectée sous la peau, que lorsqu'elle est injectée dans les veines, et nous avons rapporté à cet égard l'opinion de Fisher et Noble (49), celle de Lamers (94), pour qui cette différence serait due à ce que les reins élimineraient une partie de l'hormone arrivant brusquement en excès dans la circulation.

Dans les chapitres précédents, nous avons également signalé que l'action hypoglycémiante de l'insuline est beaucoup plus grande chez les animaux chloralosés que chez les animaux en état de veille. Or. Brull et Lambrechts (92 et 93) ont montré que le chloralose, lésant les cellules rénales, trouble les fonctions d'excrétion de cet organe. On peut donc supposer à priori que l'augmentation de l'action hypoglycémiante de l'insuline s'explique, aussi bien dans le cas des injections sous-cutanées que dans le cas des injections pratiquées chez l'animal chloralosé, par le fait que, dans les deux cas, une quantité moindre de la dose administrée est éliminée par les reins.

Pour confirmer une telle hypothèse, il faut cependant montrer en premier lieu que l'urine contient bien de l'insuline à l'état normal, ou tout au moins quand l'organisme a reçu par voie intraveineuse un brusque excès de cette hormone.

En second lieu, s'il existe vraiment du côté du rein une sorte de soupape permettant à l'économie de parer aux à-coups de l'insulinémie, il doit y avoir, en cas d'insuffisance rénale, hyperinsulinémie, d'où hypoglycémie.

Enfin, il est clair que les injections d'insuline, administrées à des animaux privés de leurs reins ou uretérotomisés, doivent produire proportionnellement des effets hypoglycémians beaucoup plus grands que chez les animaux normaux.

Telles sont les questions que nous allons étudier dans les chapitres suivants.

CHAPITRE PREMIER

DE L'EXCRETION D'INSULINE PAR LES REINS

L'insuline, ou plus exactement une substance à action hypoglycémiant analogue à celle de l'insuline, a été retrouvée à peu près dans tous les tissus de l'organisme : Best et Scott (14 et 15) l'ont décelée dans le thymus, la thyroïde, la rate, le foie, le muscle, le cerveau, le cœur, le poumon, le rein, les os, le sang ; Brugsch et Horsters (25 et 27) dans la rate, les parathyroïdes, le placenta ; Kumagay et Osato (89) dans la muqueuse de l'estomac, l'intestin, la rate, le rein, la thyroïde ; Ivy et Fisher (79) dans la muqueuse de l'estomac ; Misaki (112) dans l'appendice ; Ashby (1) dans la rate et le rein ; Collip (7 et 78) dans les végétaux, etc.

Best et Scott, ayant donc trouvé cette substance hypoglycémiant dans le sang, se sont demandé si elle ne pouvait pas passer dans l'uriné, et ils ont, en effet, réussi à l'extraire de celle-ci chez les sujets normaux. Par contre, ils n'ont pas pu en déceler dans l'urine des diabétiques, sauf lorsqu'ils sont traités par l'insuline. Fisher et Noble (49), observant la différence d'action dans le temps des injections sous-cutanées et intraveineuses d'insuline, ont pensé que cette différence était peut-être due à l'élimination d'insuline par le rein. Ils ont employé, pour récupérer l'insuline, la méthode de Schaffer par le sulfate d'ammoniaque à demi-saturation, et ils ont trouvé que, après une injection intraveineuse de 40 unités d'insuline, on

peut récupérer 35 unités dans l'urine. Après une injection sous-cutanée, on ne récupère au contraire qu'une quantité d'insuline beaucoup moins importante. L'urine du diabétique ne contient pas d'insuline, sauf lorsque le sujet en reçoit. Mais Fisher et Noble n'ont pas pu en déceler non plus dans l'urine des sujets normaux.

En 1927, Nothmann (116), au Congrès de Médecine allemand, déclara qu'il avait trouvé de l'insuline dans l'urine des sujets normaux en quantités équivalentes chaque jour à 15 ou 30 unités; dans le diabète, cette quantité est fortement diminuée, et l'insuline peut même disparaître de l'urine. On la retrouve aussi dans l'urine du chien normal, mais elle ne tarde pas à disparaître après la pancréatectomie.

Partos (118), en 1929, trouva également que l'urine humaine contient une substance qui manifeste une action hypoglycémiant marquée pour le lapin; mais, d'après cet auteur, l'homme éliminerait chaque jour environ 100 unités d'insuline pour 1.500 cc. d'urine.

La technique d'extraction de l'insuline qu'a indiquée Partos a suscité les critiques; étant donné qu'il faut chauffer longuement l'urine à 60°, alors que, dans les préparations habituelles de l'insuline, on s'efforce de ne jamais dépasser 35 à 40°.

En 1930, d'ailleurs, Lawrence, Madders et Millar (96), utilisant la méthode de Partos, n'ont jamais eu que des résultats complètement négatifs. Ils n'ont jamais pu extraire la moindre substance à action hypoglycémiant de l'urine.

Devant l'énormité des chiffres obtenus par Partos, Brugsch et Horsters (26) ont repris peu après également l'étude de l'élimination rénale d'insuline. Mais la méthode qu'ont employée les auteurs est assez bizarre: ils ont déterminé la quantité d'insuline nécessaire pour produire des convulsions hypoglycémiques chez la souris blanche, en injections intrapéritonéales, et ils ont trouvé qu'elle équivalait à 0,012 à 0,015 U. C. (24). On obtient ainsi des convulsions en 30 à 35 minutes. Brugsch et Horsters ont constaté que l'insuline contenue normalement dans

l'urine se trouve en trop faible quantité et à l'état trop dilué pour permettre, avec des quantités d'urine non toxiques, de la déceler en provoquant chez la souris blanche des convulsions hypoglycémiques. Ils tournèrent alors la difficulté en ajoutant à l'urine à examiner une quantité connue d'insuline, inférieure à la dose convulsivante pour un volume donné d'urine, susceptible d'être supporté sans intoxication pour l'animal. Puis, ils recherchèrent la quantité de cette urine nécessaire pour produire des convulsions chez la souris blanche. Cette quantité d'urine contenait donc de 0,012 à 0,015 U. C. En soustrayant de ce chiffre la dose d'insuline artificiellement ajoutée à l'urine, les auteurs purent savoir ainsi la quantité d'insuline naturellement contenue dans ce milieu. Par ce procédé, Brugsch et Horsters ont trouvé qu'il existe dans l'urine des sujets normaux de 0,5 à 1 U. C. pour cent centimètres cubes d'urine et que cette quantité est diminuée chez le diabétique. Nous avouons cependant que la méthode ingénieuse des auteurs allemands nous laisse un peu sceptique.

Kishio Kozuka (87) dit avoir pu isoler également de l'urine une substance à action hypoglycémiante pour le chien normal. La teneur de l'urine en cette substance est variable; elle est diminuée chez le diabétique, en proportion de la tolérance du sujet aux glucides. Des recherches diverses ayant montré que les combinaisons organiques ou anorganiques du phosphore permettaient d'abaisser la glycémie, certains auteurs avaient émis l'hypothèse que l'action hypoglycémiante des urines pouvait être due aux phosphates qu'elles contiennent. Mais Kishio Kozuka n'admet pas cette opinion et croit que la substance hypoglycémiante qu'il a isolée dans l'urine est bien de l'insuline.

Malgré les divergences de chiffres obtenues en ce qui concerne le nombre d'unités trouvé dans les urines des sujets normaux, il semble bien résulter des divers travaux précédemment exposés qu'on a pu, dans un certain nombre de cas, extraire de l'urine un principe hypoglycémiant. Certaines recherches ont été négatives, il est vrai; mais on peut toujours incriminer, dans ce cas, une insuffisance de technique.

Ce point acquis, on peut se demander si la substance hypoglycémiant ainsi trouvée correspond bien à l'insuline. On a réussi à déceler, comme nous l'avons vu, des principes, capables de faire baisser expérimentalement le taux du sucre sanguin, de tant de milieux, que la question ne saurait paraître superflue, d'autant plus que les doses isolées de l'urine par certains expérimentateurs paraissent un peu extravagantes. Cependant, plusieurs auteurs ont insisté sur le fait que l'urine des diabétiques ne contient des substances hypoglycémiantes qu'à la condition que les malades soient soumis à l'insuline, ce qui semblerait démontrer de manière certaine que le diabète est bien dû à un manque de sécrétion d'insuline par le pancréas et, du même coup, que les substances hypoglycémiantes trouvées dans l'urine correspondent bien à l'insuline. Mais, comment allier cette conception, au reste d'apparence logique, avec les recherches de Baker, Dickens et Dodds (8) qui, par leur procédé si pratique d'extraction de l'insuline à l'acide picrique (45 et 46), procédé couramment employé actuellement pour la fabrication de l'insuline, ont trouvé des quantités importantes de principes hypoglycémiant dans tous les tissus de diabétiques, même morts de coma, sans avoir reçu d'insuline. Il faudrait admettre que le rein, dans le diabète, ne laisse pas passer l'insuline, pourtant présente dans les organes. Mais cette rétention devrait produire de l'hypoglycémie. Il est vrai que, d'après la conception séduisante de M. E. Aubertin (3), les principes hypoglycémiant extraits des divers tissus ne seraient pas de l'insuline, mais de la « tissuline », substance qui serait normalement sécrétée par tous les organes et qui deviendrait l'insuline après activation par l'hormone pancréatique, « l'endocrine ». Au cours de l'extraction, la tissuline subirait artificiellement une transformation semblable à celle que l'endocrine lui fait subir normalement dans l'organisme; et les extraits contiendraient bien en définitive un principe hypoglycémiant analogue à celui que représente l'insuline physiologique.

De tous ces faits, il semble donc résulter en définitive que l'on peut retrouver de l'insuline dans l'urine; mais, il faut

avouer que les recherches effectuées sur ce sujet manquent encore de précision, et ne permettent pas notamment de conclure à une différence d'intensité dans l'élimination rénale de l'insuline, suivant que celle-ci est injectée dans les veines ou sous la peau, chez le chien à l'état de veille ou chez l'animal anesthésié au chloralose.

CHAPITRE II

DE L'ETAT DE LA GLYCEMIE CHEZ LES MALADES ATTEINTS D'INSUFFISANCE RENALE ET CHEZ LES ANIMAUX NEPHRECTOMISES OU URETEROTOMISES

Si le rein possède le pouvoir d'éliminer une partie de l'insuline circulant dans le sang, et de régulariser ainsi les à-coups de l'insulinémie, il semble que la suppression ou la diminution des fonctions rénales doive entraîner, *ipso facto*, une accumulation d'insuline dans les humeurs et, par conséquent, de l'hypoglycémie.

Ce raisonnement, soutenu par Loeper, Lemaire, Ravier et Tonnet (97, 98, 99 et 100) semble avoir reçu sa consécration par les recherches de ces auteurs qui, après avoir trouvé que la néphrectomie augmente chez l'animal l'action de l'insuline, ont étudié la glycémie de plusieurs brightiques à jeun et ont constaté qu'elle est ordinairement basse. L'insuline, d'ailleurs, agirait plus activement chez ces malades que chez les sujets sains.

Mais l'opinion des auteurs précédents, en ce qui concerne du moins le taux de la glycémie dans l'insuffisance rénale, ne s'accorde pas toujours avec les conclusions des recherches effectuées antérieurement sur la question. Sans doute, Weiland (142) n'a trouvé qu'une fois de l'hyperglycémie sur 9 cas de néphrite chronique; Stilling (138), une fois également sur 9 cas de néphrite; Frank (55), deux fois sur 11 cas de brightisme. Mais Tachau (139), Hagelberg (67), au contraire, ont observé fréquemment chez les rénaux une hyperglycémie légère, mais indu-

bitable. Grigaut, Brodin et Rouzaud (61, 62 et 63) estiment également que l'hyperglycémie est la règle chez les brightiques. Bierry, Rathery et Bordet (18, 19 et 20) ont décelé d'une manière constante une élévation légère du taux du sucre sanguin dans les néphrites chroniques et surtout une élévation du taux du sucre protéidique. Enfin, Devauchelle (43) a trouvé qu'il existe même un certain rapport chez les brightiques entre la tension artérielle et le degré d'hyperglycémie de ces malades.

De telles divergences s'expliquent sans doute par les différences, que donnent les diverses méthodes de dosage du sucre sanguin qui furent employées pour les recherches précédentes, et qui, telles les méthodes colorimétriques, si en faveur chez les cliniciens, ne donnent que des renseignements assez approximatifs. De plus, les opinions diffèrent sur le taux normal de la glycémie. Tandis que Frank considère, par exemple, qu'une glycémie de 1,10 gr. est déjà trop élevée, et que Silvestrini estime même comme anormal un taux de 1 gramme, établi, il est vrai, par la méthode de Bertrand modifiée, Williams Humphrey trouve qu'une glycémie de 1,50 gr. est encore normale. Inversement, l'hypoglycémie commence déjà à 0,90 gr. pour Myers Bayley, et seulement à 0,40 pour Cumming Picasso, lorsque l'on utilise la méthode de dosages de Benedicts.

De telles discussions ont du moins pour avantage de montrer que, si le taux du sucre sanguin est modifié dans les processus d'insuffisance rénale, il ne l'est que dans des proportions limitées; mais, encore serait-il bien difficile de dire dans quel sens ces modifications se produisent.

Chez les chiens que nous avons néphrectomisés ou auxquels nous avons coupé les uretères, nous avons constamment observé, par contre, avec M. E. Aubertin, que la glycémie s'élève en général très progressivement du moment de l'opération jusqu'à la mort de l'animal. Voici, par exemple, les chiffres de glycémie à jeun que nous avons établis chaque jour chez nos animaux, à partir de l'intervention (tableaux XXIX et XXX).

TABLEAU XXIX

Glycémie à jeun des animaux néphrectomisés (chiffres obtenus par dosages quotidiens à partir de l'intervention) :

CHIENS	GLYCÉMIE avant l'intervention	GLYCÉMIES APRÈS L'INTERVENTION		
		1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour
17	1,09	1,00	1,05	»
18	0,95	1,30	1,35	»
21	0,96	0,96	1,25	»
25	1,00	1,09	1,20	1,39
33	0,90	0,95	0,64	»
34	0,90	0,82	0,77	»

TABLEAU XXX

Glycémie à jeun des animaux urétérotomisés (chiffres obtenus par dosages quotidiens à partir de l'intervention) :

CHIENS	GLYCÉMIE avant l'interven- tion	GLYCÉMIES APRÈS L'INTERVENTION			
		1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour	4 ^e jour
20.	0,89	1,01	0,96	1,21	»
22.	1,05	1,19	1,15	1,34	1,53
23.	0,95	1,03	1,12	1,33	»
27.	1,22	1,29	1,42	»	»
29.	1,11	1,22	1,34	»	»
32.	1,00	1,30	1,51	1,68	»

On voit par ces tableaux que l'élévation de la glycémie est parfois immédiate ; dans d'autres cas, elle ne se produit qu'au bout de 24 heures ou même de 48 heures. Dans les néphrectomies, la mort de l'animal survient souvent avant que l'hyperglycémie n'ait eu le temps de se manifester (chiens 33 et 34). Sa marche n'est pas proportionnelle à celle du taux de l'urée, car, chez deux chiens chez qui nous avons fait tous les jours comparativement des dosages d'urée et des glycémies, nous n'avons trouvé aucun rapport entre ces deux valeurs.

L'hyperglycémie survenant après la ligature des uretères a été déjà signalée en 1922 par Bierry, Rathery et Bordet (20). Elle est également mentionnée dans le livre de Justin Besançon¹, ainsi d'ailleurs qu'après néphrectomie. Enfin, Gnoinski (58 et 59) l'a constaté d'une manière régulière chez sept animaux, auxquels il avait enlevé les deux reins, et chez six chiens à qui il avait pratiqué la ligature des uretères.

Le phénomène est donc constant. Il s'accorde mal avec l'hypothèse d'une rétention d'insuline dans l'organisme. Sans doute, on peut supposer qu'il est lié à l'accumulation de substances toxiques capables de léser le foie, d'impressionner les centres régulateurs de la glycémie, ou même de neutraliser l'insuline normalement sécrétée par le pancréas. Mais, du moins, résulte-t-il de ces recherches qu'elles n'apportent aucun élément à la solution du problème que nous étudions. L'étude de la glycémie, en cas d'insuffisance rénale, ne permet pas de dire si celle-ci provoque ou non une rétention d'insuline dans l'économie.

1. J. Besançon : *Fonctions internes du rein*. Masson, Paris 1930.

CHAPITRE III

DE L'ACTION HYPOGLYCEMIANTE DE L'INSULINE CHEZ LES CHIENS NEPHRECTOMISES

L'action de l'insuline chez les animaux néphrectomisés, ou chez lesquels on a pratiqué la ligature des uretères a été déjà étudiée par Gnoinski (58) d'une part, par Loeper (99) et ses collaborateurs d'autre part. De son étude, Gnoinski conclut que les animaux néphrectomisés réagissent comme les animaux normaux à l'insuline. Ils font seulement plus facilement des convulsions hypoglycémiques. Par contre, chez les chiens à qui on a lié les uretères, l'insuline a une action plus faible et plus lente que chez les animaux normaux. Gnoinski a utilisé la macrométhode de dosages du sucre sanguin de McLean. Il a fait des prélèvements toutes les demi-heures pendant quatre heures. Il ne dit pas combien de fois il a répété ses expériences avant et après l'intervention. Il a utilisé chaque fois une unité d'insuline par kilogr. de poids du corps de l'animal.

Loeper, Lemaire et Tonnet ont trouvé pour leur part que l'action de l'insuline est beaucoup plus marquée chez les lapins, à qui on a lié un des deux pédicules rénaux, que chez les lapins normaux. Si on ligature les deux pédicules, l'hypoglycémie est encore plus importante et se prolonge pendant 24 heures. Les auteurs ont utilisé la méthode de Folin et Wu pour doser le sucre du sang. Ils paraissent d'ailleurs n'avoir fait que quatre prises de sang : la première avant l'injection d'insuline ; une seconde, une heure après ; la troisième 24 heures après et la quatrième vers la trente-troisième heure après l'injection.

Avec M. E. Aubertin, nous avons repris l'étude de cette question, et étudié l'action hypoglycémiante de l'insuline chez les

chiens néphrectomisés ou uretérotomisés. Nous ne nous occupons dans ce chapitre que des chiens néphrectomisés.

Nos expériences ont porté sur 6 animaux. Après avoir établi, chez chacun d'eux, l'action hypoglycémiant d'un quart d'unité d'insuline par kilog. de poids du corps, en administrant cette dose à plusieurs reprises, en des expériences différentes, tantôt par voie veineuse, tantôt par voie sous-cutanée, nous avons enlevé les reins sous chloralose. Dès le lendemain, et chaque jour jusqu'à la mort de l'animal, nous avons ensuite établi à nouveau l'action hypoglycémiant de la même dose d'insuline, administrée soit par l'un, soit par l'autre des deux modes précédents.

Après néphrectomie, les chiens ne vivent d'ailleurs guère plus de deux jours, parfois trois. Très rapidement, ils commencent à vomir, et ne s'alimentent plus jusqu'à la mort. Le taux de l'urée du sang augmente régulièrement et atteint des valeurs considérables, de 4 et 5 gr. par litre. Après la mort, nous avons toujours pratiqué une autopsie soigneuse, afin de nous assurer notamment que les capsules surrénales avaient été laissées intactes au cours de la néphrectomie et que leur vascularisation n'était pas atteinte.

Nous comparerons successivement les résultats que nous avons obtenus, d'abord par injections intraveineuses, puis, par injections sous-cutanées, avant et après l'intervention.

1° DE L'ACTION HYPOGLYCÉMIANTE DE L'INSULINE ADMINISTRÉE PAR VOIE VEINEUSE CHEZ LE CHIEN NÉPHRECTOMISÉ.

a) *Les courbes d'hypoglycémie*, inscrites sur les figures 25 et 26, montrent quelle ampleur présente le processus hypoglycémiant déterminé par l'insuline, injectée dans les veines, chez l'animal ayant subi la néphrectomie.

On voit, sur les graphiques ci-joints, que la chute du sucre du sang commence aussi rapidement chez l'animal néphrectomisé que chez l'animal normal. La ligne d'assimilation ne descend pas moins vite. Mais, elle le fait parfois plus longtemps ; et surtout, dans tous les cas, le plateau d'hypoglycémie se pro-

longe. La ligne de restauration semble un peu plus inclinée ; elle présente d'ailleurs assez régulièrement l'élévation primaire.

Les courbes établies le deuxième jour sont plus étalées encore que celles du premier jour.

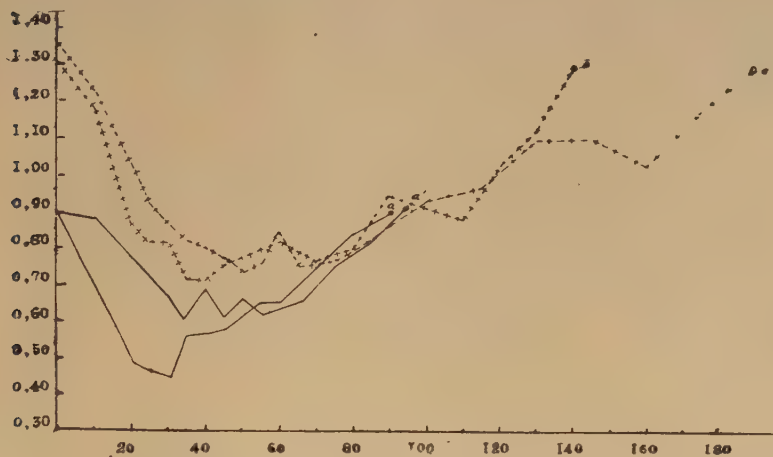


FIG. 25. — Action des injections intraveineuses de la même dose d'insuline, avant (en traits pleins) et après néphrectomie (en pointillé : 1^{er} et 2^e jour, la courbe la plus étalée correspondant à ce dernier).

Réduction de moitié.

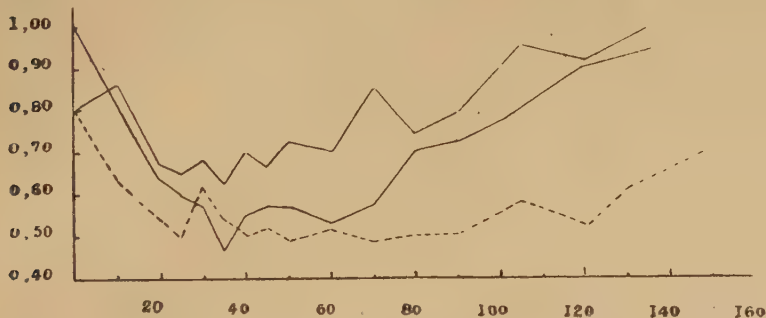


FIG. 26. — Action des injections intraveineuses de la même dose d'insuline, avant (en traits pleins) et 2 jours après néphrectomie (en pointillé).

Réduction de 1/3.

Enfin, on remarque sur la figure 26 que les différences observées entre les hypoglycémies obtenues avant et après l'ablation des reins ne tiennent pas à ce que l'on part en général de glycémies plus élevées dans le deuxième cas, puisque, chez l'ani-

mal qui a trait à cette figure, le taux du sucre sanguin était plus bas le lendemain de l'intervention que la veille, phénomène d'ailleurs exceptionnel.

b) *Les valeurs d'hypoglycémie* obtenues chez les mêmes animaux avant et après néphrectomie, à la suite de l'injection de mêmes doses d'insuline dans les veines sont consignées dans le tableau XXXI.

TABLEAU XXXI

Valeurs d'hypoglycémie obtenues avant et après néphrectomie double chez le chien, soumis à l'injection intraveineuse de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps :

CHIENS	ÉTAT	DATES	Pourcentage d'hypoglycémie maxima	TEMPS de chute max.	AIRES d'hypoglycémie totales	AIRES d'hypoglycémie par minute	TEMPS d'hypoglycémie	AIRES d'assimilation totales	AIRES d'assimilation par minute	AIRES de restauration totales	AIRES de restauration par minute
17	Normal	Moy. de 4 expér.	38 %	31	19,05	0,160	103	8,54	0,268	10,51	0,123
	Néphrectomie	1 ^{er} jour. .	37 %	35	24,87	0,194	128	14,50	0,241	10,37	0,154
		2 ^e — . .	42 %	35	31,17	0,239	130	24,17	0,302	7,00	0,175
18	Normal	Moy. de 5 expér.	44 %	30	19,13	0,218	90	10,37	0,237	8,76	0,202
	Néphrectomie	1 ^{er} jour. .	46 %	40	55,07	0,367	150	36,87	0,460	18,20	0,260
		2 ^e — . .	46 %	50	68,67	0,352	195	32,57	0,434	36,10	0,300
21	Normal	Moy. de 6 expér.	44 %	28	27,90	0,222	126	13,90	0,293	13,99	0,173
	Néphrectomie	1 ^{er} jour. .	44 %	20	39,05	0,227	180	25,12	0,314	13,97	0,151
		2 ^e — . .	36 %	45	35,19	0,266	132	23,94	0,299	11,25	0,216
25	Normal	Moy. de 4 expér.	34 %	31	12,66	0,159	82	6,21	0,147	7,20	0,155
	Néphrectomie	1 ^{er} jour. .	44 %	45	36,49	0,258	141	23,44	0,334	13,05	0,186
33	Normal	Moy. de 2 expér.	45 %	25	11,76	0,162	80	3,88	0,121	7,92	0,040
	Néphrectomie	2 ^e jour. .	40 %	45	17,68	0,128	105	15,35	0,146	2,33	0,077
34	Normal	Moy. de 2 expér.	45 %	30	21,91	0,187	115	14,29	0,249	7,62	0,121
	Néphrectomie	1 ^{er} jour. .	35 %	25	31,72	0,204	153	20,60	0,228	11,12	0,171

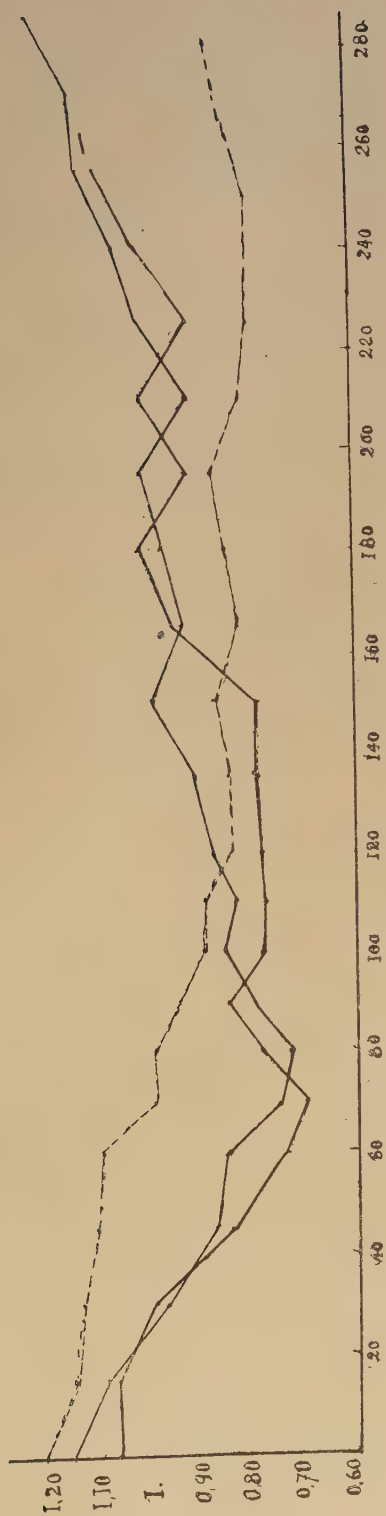


FIG. 27. — Action des injections sous-cutanées de la même dose d'insuline, avant (en traits pleins) et après néphrectomie (en pointillé).

Réduction de $\frac{1}{3}$.

On peut voir que les pourcentages d'hypoglycémie maxima ne sont pas sensiblement augmentés; mais, leur temps de production est un peu allongé, surtout le deuxième jour après l'intervention.

Le fait saillant consiste dans l'augmentation très nette des aires d'hypoglycémie totales, augmentation d'ailleurs généralement plus marquée le deuxième jour que le premier.

Le temps dans lequel s'inscrit la courbe d'hypoglycémie est, il est vrai, allongé. Mais, cette prolongation de la durée ne suffit pas à expliquer l'augmentation de l'aire d'hypoglycémie, qui est due aussi à une accentuation de l'intensité du processus, puisque les aires d'hypoglycémie par minute sont aussi plus étendues.

Les aires d'assimilation et de restauration sont augmentées les unes et les autres, mais les premières proportionnellement plus que les secondes. Les aires d'assimilation par minute, notamment, sont plus accrues que les aires de restauration par minute, ce qui montre bien qu'il y a activité plus grande de l'insuline.

2° DE L'ACTION HYPOGLYCÉMIANTE DE L'INSULINE ADMINISTRÉE PAR VOIE SOUS-CUTANÉE CHEZ LE CHIEN NÉPHRECTOMISÉ.

a) Les figurés 27 et 28 montrent que les *courbes d'hypoglycémie* obtenues après néphrectomie présentent la même allure générale que celles que déterminent de mêmes doses d'insuline chez le même chien, avant cette mutilation. Cependant, comme dans le cas des injections intraveineuses, elles donnent également l'impression d'un processus d'une ampleur plus grande.

b) *Les valeurs d'hypoglycémie* rendent mieux compte du phénomène. Elles sont rapportées dans le tableau XXXII.

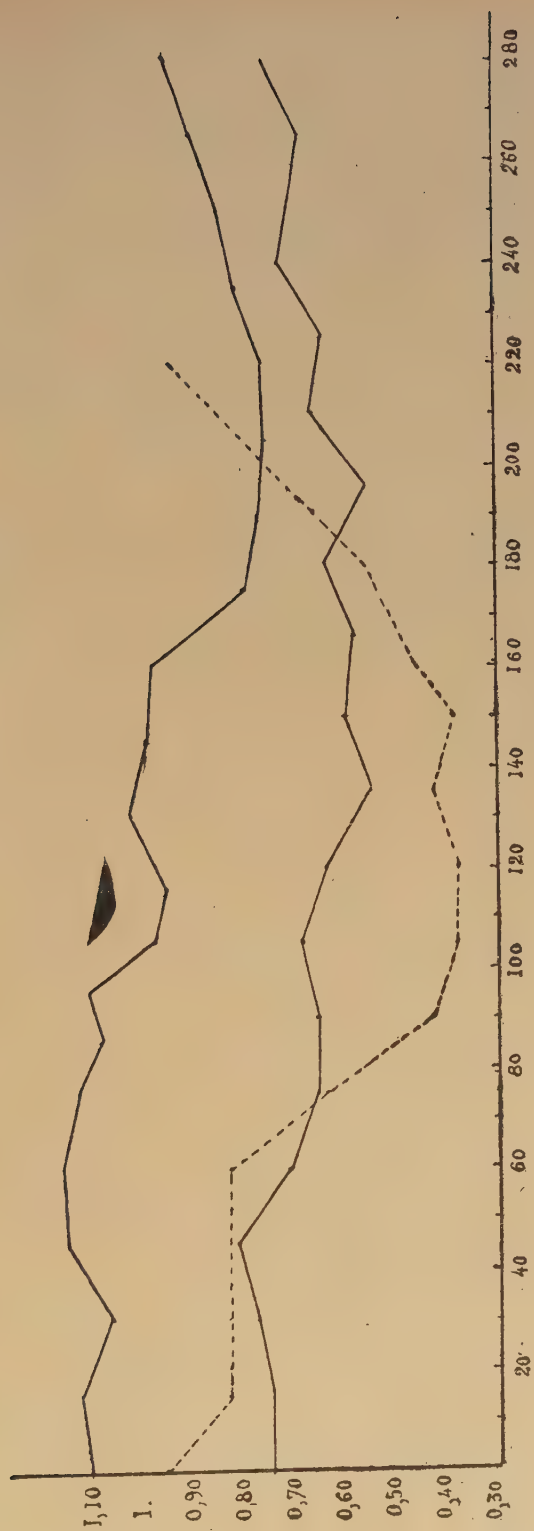


FIG. 28. — Courbes d'hypoglycémie obtenues après injections sous-cutanées de la même dose d'insuline, avant (en traits pleins) et après néphrectomie (en pointillés).

TABLEAU XXXII

Valeurs d'hypoglycémie obtenues avant et après néphrectomie double chez le chien, soumis à l'injection sous-cutanée de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps :

CHIENS	ÉTAT	DATES	Pourcentage d'hypoglycémie maxima	TEMPS de chute Max.	AIRES d'hypoglycémie totales	AIRES d'hypoglycémie par minute	TEMPS d'hypoglycémie	AIRES d'assimilation totales	AIRES d'assimilation par minute	AIRES de restauration totales	AIRES de restauration par minute
25	Normal	Moy. de 5 expér.	42 %	91	56,58	0,236	250	40,13	0,265	16,05	0,136
	Néphrectomie	1 ^{er} jour..	46 %	90	70,19	0,273	279	49,49	0,298	20,70	0,188
		2 ^e — ..	44 %	110	125,33	0,354	370	109,71	0,382	15,62	0,185
33	Normal	Moy. de 2 expér.	34 %	125	24,82	0,150	175	13,92	0,168	10,90	0,130
	Néphrectomie	1 ^{er} jour..	59 %	105	69,65	0,330	210	47,70	0,318	21,75	0,362
34	Normal	Moy. de 2 expér.	43 %	190	62,08	0,213	290	40,10	0,204	21,98	0,245
	Néphrectomie	2 ^e jour ..	48 %	210	72,50	0,238	300	51,32	0,243	20,18	0,224

Ici encore, de même qu'après les injections intraveineuses, ni le pourcentage de l'hypoglycémie, ni le temps de production de l'hypoglycémie maxima ne paraissent régulièrement et notablement augmentés ; mais, les aires d'hypoglycémie sont toujours beaucoup plus étendues.

Les temps pendant lesquels se sont inscrites les courbes d'hypoglycémie sont très peu accrus ; mais les aires d'hypoglycémie par minute sont notablement plus grandes. Comme dans le cas des injections intraveineuses, les aires d'assimilation et de restauration sont augmentées, les premières toujours plus que les secondes.

CONCLUSIONS

Il résulte des observations précédentes que l'activité de l'insuline semble très notablement augmentée après néphrectomie double. Bien que l'hypoglycémie maxima ne soit pas accrue, les aires d'hypoglycémie totales sont toujours plus étendues. L'augmentation porte surtout sur les aires d'assimilation, ce qui indique un processus plus intense. Ce processus semble s'intensifier d'ailleurs à mesure que l'on approche de la mort. Mais, le phénomène est peu sensible après la néphrectomie, parce que la survie des animaux est courte.

CHAPITRE IV

DE L'ACTION HYPOGLYCEMIANTE DE L'INSULINE CHEZ LES CHIENS URETEROTOMISES

Nous avons étudié l'action hypoglycémiant de l'insuline chez 6 chiens, dont nous avons sectionné, avec M. E. Aubertin, les uretères. Dans les jours précédant l'opération, les animaux furent mis en expérience à maintes reprises, pour nous permettre de préciser les valeurs des hypoglycémies déterminées chez eux par l'injection sous-cutanée ou intraveineuse de 1/4 d'unité d'insuline par kilog. de poids du corps.

L'intervention fut effectuée sous chloralose. Les uretères furent solidement ligaturés à la soie en deux endroits différents et sectionnés entre les deux ligatures. Les animaux survécurent plus longtemps qu'après néphrectomie et ne moururent, en général, qu'au bout de trois à quatre jours. Dès le lendemain de l'opération, et tous les jours jusqu'à la mort de l'animal, nous avons recherché l'effet hypoglycémiant de la même dose d'insuline que celle que nous avons utilisée avant l'intervention, soit après injection intraveineuse, soit après injection sous-cutanée. Dans tous les cas, nous avons pratiqué l'autopsie pour nous assurer de l'état des reins, qui nous apparurent toujours profondément altérés, avec hydronéphrose.

Nous rapporterons les résultats que nous avons obtenus d'abord avec les injections intraveineuses, puis avec les injections sous-cutanées d'insuline.

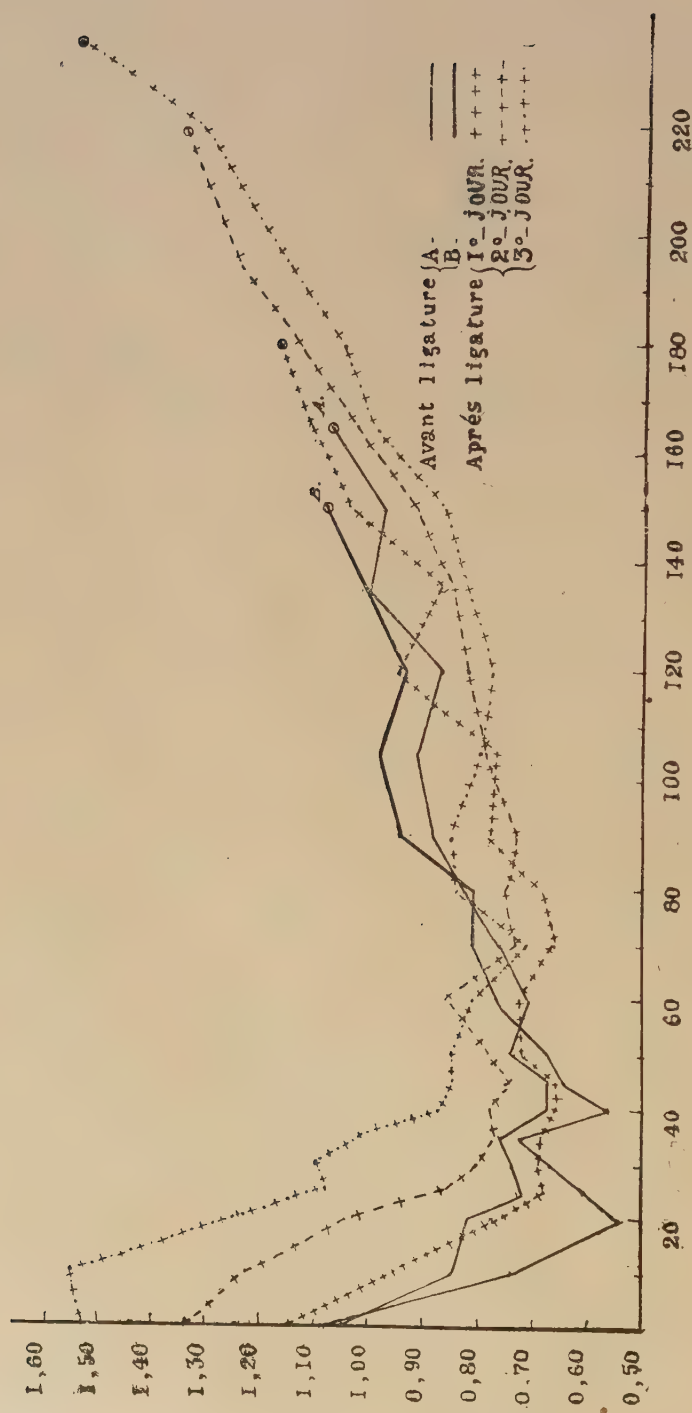


Fig. 29. — Courbes d'hypoglycémie obtenues après injections intra-veineuses de la même dose d'insuline, chez un chien, avant et après ligature des uretères.
Réduction de 1/5.

1° DE L'ACTION HYPOGLYCÉMIANTE DE L'INSULINE ADMINISTRÉE
PAR VOIE VEINEUSE CHEZ LE CHIEN URÉTÉROTOMISÉ.

Les figures 29 et 30 montrent les courbes obtenues chez de mêmes chiens, avant et après la ligature des deux uretères. La figure 31 qui comporte deux échelles de glycémie décalées en hauteur, de manière à faire partir les deux courbes d'hypoglycémie du même niveau, met bien en évidence les différences qui séparent ces courbes, suivant qu'elles sont obtenues avant ou après la ligature des uretères. On voit que les courbes établies après l'intervention se différencient nettement de celles qui ont été obtenues avant cette in-

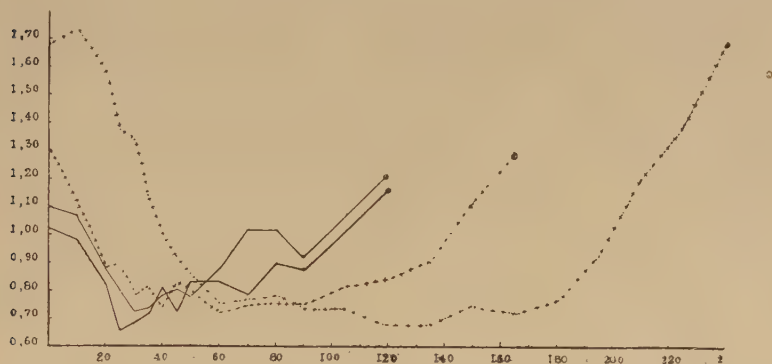


FIG. 30. — Courbes d'hypoglycémie obtenues après injection intraveineuse de la même dose d'insuline, chez un chien, avant (en traits pleins) et après ligature des uretères (en pointillé). La courbe la plus étalée (en pontillé) a été obtenue le 3^e jour après l'opération.

Réduction des 2/3.

tervention, en ce qu'elles décrivent une trajectoire beaucoup plus grande. Les lignes d'assimilation sont parallèles dans les deux cas; mais, bien que partant d'un taux de glycémie plus élevé, chez les chiens urétérotomisés, elles descendent à un niveau tout aussi bas qu'avant l'opération. Elles se continuent par un plateau d'hypoglycémie toujours très important, même chez les animaux qui, à l'état normal, ne présentaient aucune ébauche de ce plateau. Quant à la ligne de restauration, elle s'inscrit souvent en une pente analogue à celle que présentait

son homologue, obtenue chez le chien normal ; mais, elle a des dimensions naturellement plus grandes puisqu'elle revient au taux de glycémie initial, qui est plus élevé.

Les courbes permettent de prévoir des différences assez grandes dans les valeurs d'hypoglycémie obtenues. Celles-ci se trouvent mentionnées dans le tableau XXXIII.

TABLEAU XXXIII

Valeurs des hypoglycémies obtenues avant et après la ligature des deux uretères chez le chien soumis à l'injection intraveineuse de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps.

CHIENS	ETAT	DATES	Hypoglycémies maxima	TEMPS de production	AIRES d'hypoglycémie totales	AIRES d'hypoglycémie par minute	TEMPS d'hypoglycémie	AIRES d'assimilation totales	AIRES d'assimilation par minute	AIRES de restauration totales	AIRES de restauration par minute
20	Normal	Moy. de 5 expér.	43 %	30	23,14	0,199	107	12,69	0,260	14,08	0,169
	Uretérotomie	1 ^{er} jour ..	48 %	45	35,45	0,262	135	27,16	0,339	8,35	0,151
		2 ^e — ..	35 %	45	19,38	0,186	104	9,02	0,200	10,36	0,150
		3 ^e — ..	34 %	40	46,37	0,210	220	18,43	0,204	24,82	0,190
22	Normal	Moy. de 4 expér.	39 %	33	33,31	0,196	170	14,56	0,274	18,74	0,172
	Uretérotomie	1 ^{er} jour ..	44 %	35	57,35	0,318	180	42,65	0,406	14,70	0,196
		2 ^e — ..	47 %	45	67,40	0,374	180	39,48	0,493	27,92	0,279
		3 ^e — ..	45 %	70	83,67	0,408	205	54,25	0,516	33,42	0,334
		4 ^e — ..	51 %	70	119,75	0,498	240	79,10	0,578	40,65	0,387
27	Normal	Moy. de 3 expér.	32 %	38	17,68	0,141	154	11,16	0,165	6,51	0,113
	Uretérotomie	2 ^e jour ..	47 %	30	76,90	0,341	180	39,80	0,497	37,10	0,255
29	Normal	Moy. de 3 expér.	19 %	32	5,88	0,107	69	3,63	0,115	2,24	0,101
	Uretérotomie	2 ^e jour ..	27 %	35	22,30	0,160	135	7,00	0,200	15,30	0,153
32	Normal	Moy. de 2 expér.	36 %	27	18,92	0,174	107	9,94	0,208	8,87	0,174
	Uretérotomie	1 ^{er} jour ..	45 %	60	68,54	0,415	165	41,22	0,458	27,32	0,364
		3 ^e — ..	61 %	120	172,46	0,676	255	95,13	0,731	77,33	0,618

On voit dans ce tableau, d'une manière générale, que, plus on s'éloigne de l'intervention, et, par conséquent, plus l'animal approche de la mort, toutes les valeurs d'hypoglycémie tendent à augmenter.

Le pourcentage d'hypoglycémie maxima est plus fort qu'à l'état normal, mais, surtout, dans les derniers jours. Son temps de production croît également très régulièrement.

Les aires d'hypoglycémie totales sont régulièrement accrues et peuvent être jusqu'à dix fois plus grandes comme dans le cas du chien 32.

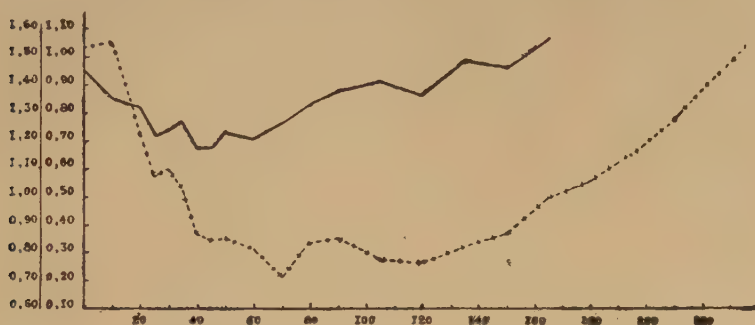


FIG. 31. — Courbes d'hypoglycémie obtenues chez le même chien avant (en traits pleins) et après ligature des uretères (en pointillé). Pour la commodité de la lecture, les courbes ont été supposées partant du même niveau.

Réduction de moitié.

Cette augmentation est due pour une part à une prolongation du temps d'hypoglycémie, mais, celui-ci n'est pas accru en proportion des aires, et les aires d'hypoglycémie par minute sont beaucoup plus étendues qu'à l'état normal.

Les aires d'assimilation et de restauration sont également augmentées; mais, comme chez l'animal néphrectomisé, les premières le sont généralement plus que les secondes.

2° DE L'ACTION HYPOGLYCÉMIANTE DE L'INSULINE ADMINISTRÉE PAR VOIE SOUS-CUTANÉE CHEZ LE CHIEN URETÉROTOMISÉ.

Les figures 32 et 33 montrent, également par comparaison avec les courbes obtenues chez l'animal normal, des trajectoires plus étendues et plus amples.

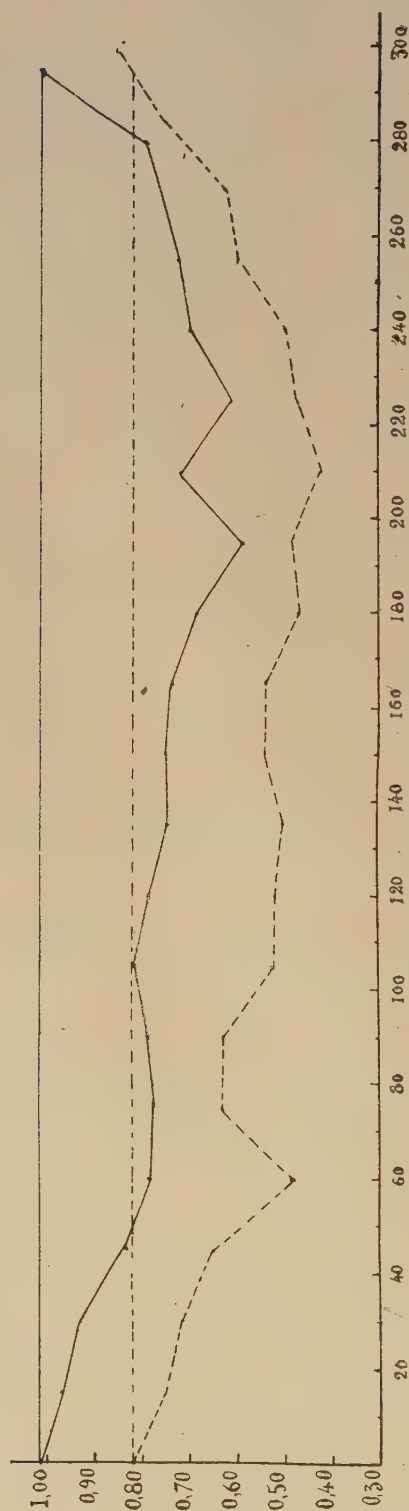


FIG. 32. — Courbes d'hypoglycémie obtenues après injections sous-cutanées de la même dose d'insuline, avant (en traits pleins) et après ligature des uretères (en pointillé).

Réduction de 1/3.

Les valeurs d'hypoglycémie inscrites dans le tableau XXXIV montrent également une augmentation du processus hypoglycémiant, dû à la fois à une prolongation du phénomène et à une intensité plus grande.

TABLEAU XXXIV

Valeurs d'hypoglycémie obtenues avant et après la ligature des deux uretères chez le chien soumis à l'injection sous-cutanée de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps.

CHIENS	ÉTAT	DATES	Hypoglycémie maxima	TEMPS de production	AIRES d'hypoglycémie totales	AIRES d'hypoglycémie par minute	TEMPS d'hypoglycémie	AIRES d'assimilation totales	AIRES d'assimilation par minute	AIRES de restauration totales	AIRES de restauration par minute
27	Normal	Moy. de 5 expér.	50 %	156	73,66	0,279	259	52,37	0,288	21,25	0,260
	Urétérotomie	1 ^{er} jour..	40 %	225	98,42	0,330	298	74,32	0,332	23,70	0,324
29	Normal	Moy. de 3 expér.	32 %	113	40,94	0,165	240	26,02	0,199	14,90	0,117
	Urétérotomie	1 ^{er} jour..	29 %	150	58,77	0,188	312	33,47	0,171	25,30	0,216
32	Normal	Moy. de 2 expér.	37 %	90	46,55	0,189	245	27,21	0,252	19,34	0,133
	Urétérotomie	2 ^e jour..	39 %	170	117,90	0,318	370	100,90	0,410	27,00	0,350

Les aires d'hypoglycémie totales et par minute sont beaucoup plus étendues que les aires correspondantes, établies avant l'opération; et, ici encore, l'augmentation porte surtout sur la phase d'assimilation.

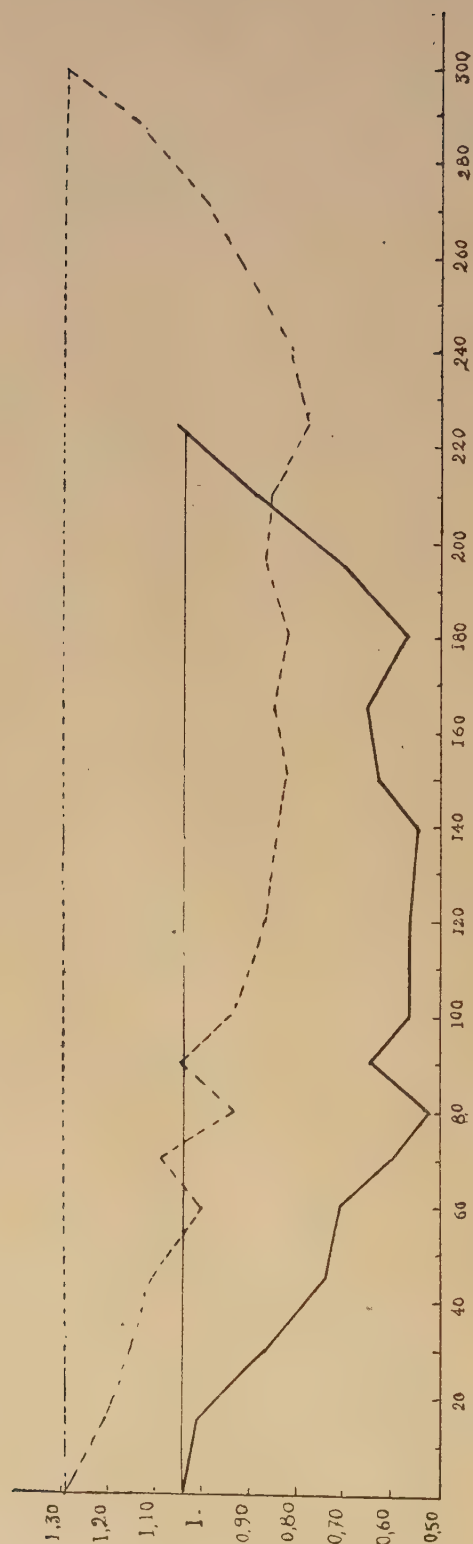


FIG. 33. — Courbes d'hypoglycémie obtenues après injections sous-cutanées de la même dose d'insuline, avant (en traits pleins) et après ligature des urètres (en pointillé).
Réduction de 1/3.

CONCLUSIONS

Comme chez le chien néphrectomisé, l'action hypoglycémiante de l'insuline est très augmentée chez le chien, à qui on a coupé les deux uretères. La survie plus longue de l'animal permet de se rendre mieux compte, dans ce cas, que l'accroissement de l'action de l'insuline se fait d'une façon régulièrement progressive jusqu'à la mort. Toutes les valeurs d'hypoglycémie s'élèvent ; mais, ce sont surtout les aires d'hypoglycémie totales, les aires d'hypoglycémie par minute et les aires d'assimilation totales et par minute qui augmentent le plus, ce qui indique qu'il y a bien progression dans l'intensité du processus comme dans sa prolongation.

CHAPITRE V

L'EXCRETION D'INSULINE PAR LE REIN PEUT-ELLE EXPLIQUER LES DIFFERENCES D'ACTIONS HYPOGLYCEMIANTES DE CE PRINCIPE, SUIVANT QU'IL EST ADMINISTRE PAR VOIE VEINEUSE OU SOUS-CUTANEE CHEZ L'ANIMAL A L'ETAT DE VEILLE OU CHLORALOSE?

I. — Avec M. E. Aubertin, nous nous sommes demandé, à la suite de Fisher et Noble, et de Lamers, si les différences observées dans l'action hypoglycémiante de l'insuline, suivant que cet extrait est injecté dans les veines ou sous la peau, ne provenaient pas de ce qu'une partie de l'insuline introduite brusquement en excès dans la circulation était rapidement éliminée par le rein dans le premier cas.

De la même manière, nous avons constaté que l'insuline produit des effets plus considérables chez les chiens chloralosés que chez les chiens normaux. Et nous avons supposé que la différence d'action observée pouvait peut-être s'expliquer par une atteinte du parenchyme rénal par le narcotique, et, consécutivement, par une rétention dans l'économie de l'hormone injectée.

Pour démontrer ces hypothèses, il nous a semblé nécessaire de voir :

- 1° Si le rein est capable d'éliminer ou non de l'insuline ;
- 2° S'il survient de l'hypoglycémie en cas d'insuffisance rénale, par accumulation d'insuline dans l'organisme ;

3° Si cette hormone produit ou non, à doses égales, des effets hypoglycémians plus forts chez les animaux néphrectomisés ou uretérotomisés que chez les animaux normaux.

★ ★

II. — Nous avons vu dans les chapitres précédents qu'il était possible de déceler, dans les urines, des principes hypoglycémians, mais qu'il est parfois difficile de dire si ces principes correspondent, ou non, à de l'insuline véritable. D'ailleurs, les contradictions entre les auteurs sont nombreuses; les uns trouvent des substances actives sur la glycémie dans les urines des sujets normaux; les autres n'en trouvent pas. Et, parmi les résultats positifs, certains aboutissent à montrer une excrétion considérable d'unités chaque jour; d'autres, à déceler une élimination si infime qu'il faut des procédés spéciaux, comme ceux de Brugsch et Horters, pour arriver à la mettre en évidence.

L'état des connaissances acquises sur ce sujet ne permet donc pas d'affirmer que le rein élimine plus ou moins d'insuline, suivant que celle-ci est administrée par une voie ou par une autre. Tout ce que l'on paraît pouvoir dire, c'est que cet organe semble capable de laisser filtrer de l'insuline dans les urines. Mais, nous ne savons à peu près rien du mécanisme de cette filtration.

L'examen de la glycémie à jeun de sujets atteints de brighisme a montré à la majorité des auteurs qu'il était plus fréquent de rencontrer un léger degré d'hyperglycémie chez ces malades, que de l'hypoglycémie. Expérimentalement d'ailleurs, on voit la glycémie croître à peu près régulièrement après la néphrectomie ou la ligature des uretères jusqu'à la mort des animaux. Voilà donc un fait qui paraît, de prime abord, peu en faveur d'une excrétion normale, par le rein, d'insuline circulant en excès dans le système vasculaire. A vrai dire, on peut supposer que les déchets habituellement éliminés par le rein et qui s'accumulent dans l'organisme en cas d'insuffisance rénale, neutralisent en partie l'insuline normalement sécrétée par le pan-

créas. Mais, dans ce cas, l'injection d'insuline à des animaux néphrectomisés devrait produire moins d'effet que chez les sujets normaux.

Or, l'expérience nous a montré que c'est précisément l'inverse qui se produit. L'insuline détermine, à doses égales, une hypoglycémie beaucoup plus importante chez les chiens néphrectomisés ou uretérotomisés que chez les chiens normaux. Ainsi, nous aboutissons à un paradoxe. La suppression fonctionnelle ou anatomique des reins entraîne tout à la fois de l'hyperglycémie et une sensibilité plus grande à l'insuline. Mais, dans ces conditions, comment la sécrétion interne du pancréas se comporte-t-elle en cas d'insuffisance rénale?

★★

III. — L'augmentation de l'activité hypoglycémiante de l'insuline, chez les animaux néphrectomisés ou uretérotomisés, semble en faveur d'une excrétion de cette hormone par le rein, à l'état normal. Nous ne croyons pas, cependant, que cette augmentation puisse s'expliquer uniquement par une sorte de rétention de l'insuline dans l'organisme.

S'il en était ainsi, en effet, on devrait obtenir des hypoglycémies de même grandeur, après la suppression du filtre rénal, que l'insuline fût administrée dans la circulation ou sous la peau. Or, l'observation des faits montre bien une modification dans ce sens chez les chiens néphrectomisés ou uretérotomisés, mais, elle n'est que partielle, et de toute évidence, insuffisante à expliquer la sensibilité à l'insuline des animaux privés de leurs reins.

Il est difficile, à vrai dire, de comparer chez un chien, dont l'excrétion rénale est supprimée, les effets des injections intra-veineuses et sous-cutanées d'insuline, parce qu'on ne peut faire qu'une expérience par jour, et que, chaque jour, l'état de l'animal s'aggrave, et l'activité de l'insuline s'accroît. Cependant, la lecture des tableaux XXXV et XXXVI, établis avec les chiffres trouvés avant et pendant les deux premiers jours seulement

après l'opération, semble montrer qu'il y a relativement moins de différences entre l'effet des injections intraveineuses et celui des injections sous-cutanées chez le chien privé de son excrétion rénale que chez le même chien, à l'état normal.

TABLEAU XXXV

Comparaison entre les moyennes des aires d'hypoglycémie totales obtenues chez le chien avant et les deux premiers jours après la néphrectomie, suivant que l'insuline (1/4 d'unité par kilogr. de poids du corps) est administrée par voie veineuse ou par voie sous-cutanée :

CHIENS	AVANT NÉPHRECTOMIE			APRÈS NÉPHRECTOMIE		
	Veines	Peau	Différences	Veines	Peau	Différences
25	12,66	56,58	333%	36,49	70,19	95%
33	3,88	24,82	738%	17,68	69,65	250%
34	14,29	62,08	404%	31,72	72,50	118%

TABLEAU XXXVI

Comparaison entre les moyennes des aires d'hypoglycémie totales obtenues chez le chien avant et les deux premiers jours après la ligature des uretères, suivant que l'insuline (1/4 d'unité par kilogr. de poids du corps) est administrée par voie veineuse ou par voie sous-cutanée :

CHIENS	AVANT LIGATURE des uretères			APRÈS LIGATURE des uretères		
	Veines	Peau	Différences	Veines	Peau	Différences
27	17,68	73,66	328%	76,90	98,42	32%
29	5,88	40,94	454%	22,30	58,77	125%
32	18,92	46,55	119%	68,54	117,90	91%

Cette diminution, sous l'influence de la suppression de la sécrétion rénale, de l'écart existant normalement dans l'importance de l'hypoglycémie produite par injections sous-cutanées

d'insuline, et celle de l'hypoglycémie produite par injections intraveineuses, semble indiquer que cet écart est bien lié à l'excrétion rénale, dans le deuxième cas, d'une partie de l'insuline injectée dans la circulation. Mais, il est clair que cette explication est insuffisante et que d'autres phénomènes doivent intervenir, et ceci pour deux raisons.

La première est que l'écart ci-dessus mentionné est simplement diminué après néphrectomie, mais non supprimé, comme il devrait l'être, s'il n'était dû seulement qu'à l'élimination plus ou moins grande d'un excès de l'insuline circulante, à la suite de l'injection intraveineuse. Et, l'on devrait avoir, toute question d'horaire mise à part, le même effet hypoglycémiant, que l'insuline fût administrée dans les veines ou sous la peau.

La deuxième, c'est que l'action hypoglycémiante de l'insuline, injectée par l'un ou l'autre mode, croît régulièrement après la néphrectomie ou la ligature des uretères jusqu'à la mort de l'animal. Comment expliquer ce phénomène, si l'on admet que l'augmentation de l'activité de l'insuline n'est due, après ces mutilations, qu'à un défaut d'excrétion de ce principe?

Il semble donc permis de conclure que, si l'insuline provoque des effets hypoglycémians plus grands, quand elle est injectée sous la peau que lorsqu'elle est injectée dans les veines, c'est peut-être pour une part, parce qu'une plus grande partie de cette insuline est éliminée par les reins, dans le deuxième cas; mais, aussi, pour d'autres raisons, qu'il reste à déterminer.

★ ★

IV. — La différence d'action de l'insuline suivant qu'elle est administrée chez l'animal chloralosé ou chez l'animal en état de veille ne semble pas pouvoir s'expliquer par une simple question d'excrétion rénale.

Sans doute, le chloralose augmente la glycémie et l'activité de l'insuline, comme l'insuffisance rénale, mais, il ne le fait pas de la même façon. L'hyperglycémie due au chloralose est précoce; celle qui est liée à la suppression de la fonction rénale est tardive. L'accroissement de l'activité de l'insuline se tra-

duit dans les deux cas par une augmentation des aires d'hypoglycémie totales, mais, l'augmentation porte surtout sur la phase d'assimilation chez les animaux privés de leur rein, tandis que chez les chiens chloralosés, elle porte aussi bien sur l'aire d'assimilation que sur l'aire de restauration. Enfin, le processus hypoglycémiant commence plus tard chez l'animal anesthésié au chloralose que chez l'animal normal; tandis que chez les chiens néphrectomisés ou urétérotomisés, la glycémie commence à descendre aussi vite que chez le chien normal. Elle descend seulement plus longtemps et un peu plus bas.

Si le chloralose accroît l'action de l'insuline en provoquant seulement une rétention de cette dernière au niveau des reins, il devrait provoquer une augmentation de même grandeur des effets hypoglycémians de l'insuline, que celle-ci fût administrée dans les veines ou sous la peau. Or, il ne semble pas que les différences observées à cet égard à l'état de veille s'estompent beaucoup sous chloralose, comme elles le font dans l'intoxication urémique. On voit sur le tableau XXXVII que si elles sont diminuées dans un cas, elles sont considérablement accrues au contraire dans l'autre.

TABLEAU XXXVII

Comparaison entre les moyennes des aires d'hypoglycémie totales observées chez le chien à l'état de veille et sous chloralose, suivant que l'insuline (1/4 d'unité par kilogr. de poids du corps) est injectée par voie veineuse ou sous-cutanée.

CHIENS	A L'ÉTAT DE VEILLE			SOUS CHLORALOSE		
	Veines	Peau	Différences	Veines	Peau	Différences
29	5,88	40,94	443%	34,57	61,02	44%
30	22,83	23,72	4%	25,43	60,52	118%

CONCLUSIONS

L'analyse des faits montre que la possibilité d'une excrétion d'insuline par les reins peut expliquer, pour une part, les différences entre les valeurs absolues que présente l'action hypoglycémiant de l'insuline, suivant qu'elle est administrée par voie veineuse ou par voie sous-cutanée. Mais, d'autres causes interviennent certainement pour provoquer ces différences.

Quant à l'action du chloralose sur les effets hypoglycémiants de l'insuline, elle ne semble pas pouvoir s'expliquer par une question de rétention de l'insuline au niveau du parenchyme rénal, plus ou moins altéré par le narcotique.

CINQUIÈME PARTIE

**De l'action hypoglycémiante de l'insuline
injectée dans la veine porte chez le chien normal.**

CHAPITRE PREMIER

DE L'INFLUENCE EXERCEE SUR LA GLYCEMIE PAR L'INSULINE ADMINISTREE DANS LA VEINE PORTE CHEZ LE CHIEN NORMAL.

Nous nous sommes demandés si les différences d'action observées entre les injections intraveineuses et sous-cutanées d'insuline ne pouvaient pas s'expliquer par une sorte de neutralisation par le foie de l'insuline arrivant brusquement en excès dans le système vasculaire. La sécrétion interne du pancréas n'est-elle pas obligée, en effet, de passer par le système porte avant d'arriver dans la circulation générale, et le foie ne jouerait-il pas vis-à-vis du pancréas le rôle d'organe régulateur chargé de parer aux à-coups de l'insulinémie?

Pour répondre à cette question, il fallait rechercher quels sont les effets de l'insuline lorsqu'elle est injectée directement dans la veine porte.

Quelques travaux ont déjà été faits sur ce sujet, et ils tendent à montrer que le foie fixe une partie de l'insuline circulante.

C'est ainsi qu'Arborelius et Akerren ont remarqué que l'insuline introduite sous le péritoine viscéral, ou directement dans la veine porte, est beaucoup moins active que lorsqu'elle est injectée à doses égales par d'autres voies. Kepinov et Petit-Dutaillis (82-83) ont montré qu'après une injection intraveineuse, l'insuline disparaît en quelques minutes de la circulation; mais que, si on réalise une anastomose entre la veine porte et la veine cave inférieure, et que l'on exclue le foie de la circula-

tion, l'insuline persiste beaucoup plus longtemps dans le sang. L'insuline ne disparaît d'ailleurs pas de ce milieu, d'après ces auteurs, par élimination à travers le rein ; car la néphrectomie bilatérale ne l'empêche nullement de disparaître très rapidement après son introduction dans la circulation.

Schmidt (133) rapproche ces expériences de celles qu'il réalisa *in vitro*, et d'après lesquelles, de tous les tissus, le foie serait celui qui, mis en contact après broyage avec l'insuline, la neutraliserait le plus complètement.

Les recherches que nous avons poursuivies avec M. E. Aubertin ont porté sur sept chiens. Quatre d'entre eux furent expérimentés sous chloralose. Après avoir déterminé à plusieurs reprises l'action hypoglycémiant produite par l'injection intra-veineuse de 1/4 d'unité d'insuline par kilog. de poids du corps, l'animal étant endormi chaque fois au chloralose, nous avons, dans une dernière expérience, le chien étant à nouveau soumis à l'influence de ce narcotique, extériorisé une anse intestinale, et injecté la même dose d'insuline dans une des branches de la veine mésentérique.

Dans un autre cas, nous avons opéré à l'anesthésie locale à la butelline à plusieurs reprises, en pratiquant l'injection dans la circulation générale, puis, dans deux dernières expériences, en poussant l'insuline dans une veine intestinale.

Enfin, chez deux chiens, expérimentés plusieurs fois à l'état de veille, nous avons réalisé, sous chloralose, l'extériorisation d'une anse intestinale, qui fut maintenue par une baguette de verre en dehors de l'abdomen. Un pansement soigneux et une fermeture suffisante de la paroi pour préserver la cavité abdominale de l'infection sans comprimer l'anse extériorisée permirent de ne pratiquer l'injection dans une veine de cette anse que 24 heures après, l'animal étant parfaitement rétabli de son intervention.

Les figures 34, 35 et 36 donnent une idée de nos résultats. Le plus souvent, les courbes d'hypoglycémie obtenues après injection dans la veine porte ne diffèrent guère de celles qui sont trouvées après injection dans la circulation générale. Dans quel-

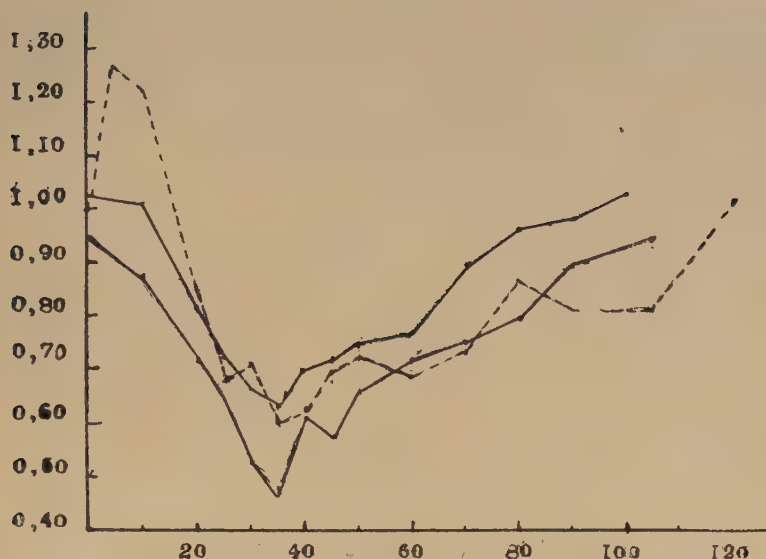


FIG. 34. — Action des injections intraveineuses de la même quantité d'insuline, dans la circulation générale (en traits pleins) ou dans la veine porte (en pointillé), (anesthésie au chloralose).

Réduction de 1/5.

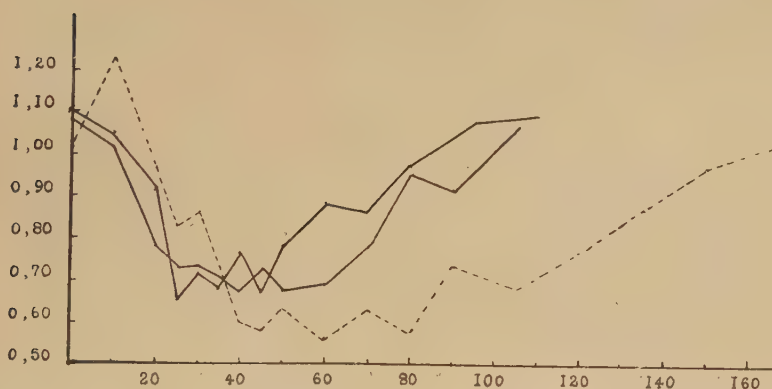


FIG. 35. — Action des injections intraveineuses de la même quantité d'insuline, dans la circulation générale (en traits pleins) ou dans la veine porte (en pointillé), (anesthésie locale à la butelline).

Réduction de moitié.

ques cas, les premières semblent cependant plus amples. La courbe de restauration, notamment, est plus inclinée et plus longue; mais, la caractéristique des courbes d'hypoglycémie inscrites après injection d'insuline dans la circulation hépatique

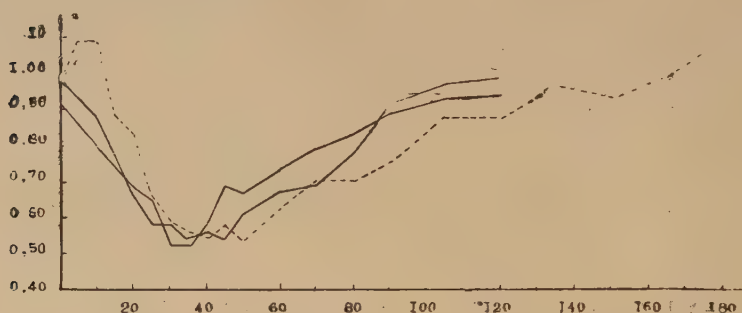


FIG. 36. — Action des injections intraveineuses de la même quantité d'insuline dans la circulation générale (en traits pleins) ou dans la veine porte (en pointillé), (sans anesthésie).

Réduction de moitié.

réside surtout dans la production constante d'une hyperglycémie initiale post-insulinique, se manifestant aussitôt après l'injection et durant de 5 à 10 minutes, rarement plus. Les chiffres du tableau XXXVIII donnent une idée de l'importance de ce processus.

TABEAU XXXVIII

Hyperglycémies produites après injections intraportales de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps chez le chien.

TEMPS	CHIEN 24	CHIEN 25	CHIEN 27	CHIEN 29
Avant l'injection....	1,01	1,08	1,22	1,33
5 minutes après ...	»	»	»	»
10 — — — ...	1,23	1,42	1,31	1,31
15 — — — ...	1,15	»	»	»
20 — — — ...	0,97	1,06	1,22	»

TEMPS	CHIEN 31		CHIEN 35	CHIEN 36
	1 ^{re} expér.	2 ^e expér.		
Avant l'injection....	0,75	0,98	1,00	1,00
5 minutes après...	0,81	1,09	1,07	1,27
10 — — — ...	0,79	1,09	0,92	1,12
15 — — — ...	0,63	»	»	»
20 — — — ...	»	0,69	0,69	0,82

Chez le chien 29 nous n'avons pas décelé d'hyperglycémie initiale, mais la première prise de sang n'a été faite qu'au bout de 10 minutes; et cette hyperglycémie a pu nous échapper. Le phénomène semble donc constant, au lieu d'être inconstant, comme il l'est après injection d'insuline dans la circulation générale. Il se produit d'ailleurs aussi bien sous chloralose qu'à l'état de veille, et ne semble pas pouvoir s'expliquer par un simple réflexe. Il faut admettre au contraire qu'il est dû à une élimination du glycogène dans le sang, à partir du glycogène hépatique, sous l'influence de l'insuline arrivée au contact du parenchyme hépatique.

Nous ne saurions agiter ici la question de l'influence exercée par l'insuline sur la fonction glycogénique du foie et des muscles. Nous renvoyons à ce sujet à l'article de M. E. Aubertin (5) sur le rôle du foie dans la pathogénie du diabète, paru en 1931 dans *Nutrition*, où l'on verra que l'action de l'insuline à cet égard varie suivant les doses administrées, et les quantités de glucides dont dispose l'organisme au moment où l'action de l'insuline s'exerce. Nous ne prétendons donc pas que l'hyperglycémie post-insulinique que nous avons observée, dans les conditions d'expérience où nous nous sommes placés, doit se produire dans tous les cas, quelles que soient les doses d'insuline injectées et l'état de nutrition du sujet. Nous nous bornons seulement à signaler le fait que nous avons constaté, en nous gardant cependant d'en tirer des généralisations excessives.

Les valeurs d'hypoglycémie obtenues après injection de 1/4 d'unité d'insuline par kilog. de poids du corps dans la veine

porte sont consignées dans le tableau XXXIX, où nous avons inscrit également en comparaison les valeurs correspondantes établies dans des conditions analogues, après injection dans la circulation générale.

TABLEAU XXXIX.

Valeurs d'hypoglycémie établies chez le chien après injection d'insuline (1/4 d'unité par kilo) dans la circulation générale (moyennes de plusieurs expériences) et dans la veine porte (une expérience; sauf pour le chien 31, deux expériences).

CHIENS	ETAT	LIEU d'injection	Pourcentage d'hypoglycémie maxima	Temps de prod. de l'hypoglycémie maxima	AIRES d'hypoglycémie totales	AIRES d'hypoglycémie par minute	TEMPS d'hypoglycémie	AIRES d'assimilation totales	AIRES d'assimilation par minute	AIRES de restauration totales	AIRES de restauration par minute
24	Chloralose	Veines	41 %	35	37,10	0,255	147	8,66	0,249	28,40	0,256
	—	V. Porte	43 %	60	36,81	0,250	165	12,41	0,206	24,40	0,206
25	Chloralose	Veines	41 %	37	45,57	0,270	170	9,49	0,254	37,23	0,276
	—	V. Porte	35 %	25	22,45	0,190	125	4,60	0,110	17,85	0,165
27	Chloralose	Veines	38 %	43	27,58	0,226	127	7,95	0,210	19,64	0,225
	—	V. Porte	37 %	80	36,53	0,243	150	21,21	0,262	15,32	0,210
29	Chloralose	Veines	35 %	32	34,57	0,210	161	20,80	0,266	13,77	0,163
	—	V. Porte	30 %	30	38,07	0,188	210	14,06	0,225	24,01	0,160
31	Butelline	Veines	42 %	33	20,22	0,121	110	9,06	0,219	11,23	0,160
	—	V. Porte	38 %	25	24,42	0,168	145	16,10	0,201	8,32	0,127
	—	—	44 %	40	30,41	0,184	165	12,04	0,241	18,37	0,159
35	Veille	Veines	44 %	33	18,39	0,177	115	11,09	0,226	7,35	0,243
	—	V. Porte	46 %	25	29,07	0,252	115	13,47	0,299	15,60	0,222
36	Veille	Veines	45 %	37	20,73	0,201	105	9,97	0,233	10,76	0,177
	—	V. Porte	38 %	25	22,97	0,218	105	12,27	0,272	10,20	0,178

Les résultats sont un peu différents suivant que les recherches ont été opérées sous chloralose ou à l'état de veille. Dans le premier cas, les aires d'hypoglycémie totales sont tantôt un peu augmentées, tantôt un peu diminuées après injection dans la veine porte. Dans le deuxième cas, elles sont régulièrement augmentées. Mais, dans l'ensemble, les modifications sont peu

sensibles. Ni les pourcentages d'hypoglycémie maxima, ni les temps de production de cette hypoglycémie ne sont changés. Les aires d'hypoglycémie par minute ne sont pas sensiblement modifiées chez l'animal chloralosé. Elles sont un peu accrues chez l'animal à l'état de veille. Quant aux aires d'assimilation et de restauration, elles présentent des variations, mais qui se font tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre, et sans que l'on puisse tirer de ces oscillations une signification d'ordre général.

Dans l'ensemble, on peut déduire de ces chiffres la conclusion que l'insuline injectée directement dans la veine porte ne produit pas des effets hypoglycémians moindres que lorsqu'elle est injectée dans la circulation générale. Si on étudie son action surtout chez l'animal à l'état de veille, elle paraît au contraire un peu accrue, bien que, dans les conditions où nous l'avons étudiée, elle ait régulièrement provoqué tout d'abord de l'hyperglycémie.

Il est donc difficile de souscrire à l'opinion des auteurs, dont nous avons rapporté plus haut les travaux, et qui concluent à un rôle de neutralisation et d'emmagasinement de l'insuline par le foie. Celui-ci ne paraît jouir d'aucun pouvoir spécial à cet égard ; et nous ne croyons pas que les différences d'action observées dans l'effet hypoglycémiant de l'insuline suivant qu'elle est administrée par voie veineuse ou par voie sous-cutanée puissent s'expliquer par une inactivation par le foie de l'hormone circulant en plus grand excès dans le système vasculaire dans le premier cas.

SIXIÈME PARTIE

Déductions générales et Conclusions

CHAPITRE PREMIER

DE QUELQUES PROBLEMES SOULEVES PAR L'ETUDE DES COURBES ET VALEURS D'HYPOLYCEMIE OBTENUES APRES INJECTION D'INSULINE, CHEZ LE CHIEN SOUMIS A DES CONDITIONS D'EXPERIENCES DIVERSES.

Tout au long de l'exposé précédent, nous nous sommes efforcés de ne rien avancer qui ne fût scientifiquement démontré. Nous avons ainsi mis en évidence des faits qui nous paraissent empreints de la rigueur scientifique nécessaire. Mais nous avouons avoir posé plus de questions que nous n'en avons résolues. On nous excusera d'attirer ici l'attention sur les problèmes qu'à permis de soulever cette étude ; et, de-ci de-là, d'avancer quelques hypothèses.

1° On peut résumer les différences qui existent dans l'effet des injections intraveineuses, et dans celui des injections sous-cutanées d'insuline, en disant qu'après injection sous la peau, l'hypoglycémie est plus tardive, les valeurs d'hypoglycémie sont

plus grandes, et qu'elles sont aussi plus variables, non seulement d'un animal à l'autre, mais aussi chez le même animal.

Le retard dans la production de l'hypoglycémie s'explique aisément par le fait que l'insuline est résorbée moins vite.

Mais, pourquoi produit-elle des effets plus importants? Nous avons vu que le phénomène pouvait être dû en partie à ce qu'une plus grande quantité d'insuline est éliminée par les reins, lorsqu'un même nombre d'unités se trouve brusquement injecté dans la circulation, que lorsqu'elle est déposée sous la peau. Mais, le facteur rénal ne suffit pas à expliquer les différences observées entre les effets hypoglycémiantes des injections intraveineuses et sous-cutanées d'insuline, puisque ces différences subsistent, quoique atténuées, chez les animaux privés de leur rein.

Toute question d'excrétion rénale mise à part, on concevrait logiquement que, l'insuline arrivant en moindres proportions à la fois dans la circulation, mais, y étant déversée pendant plus longtemps, elle dut provoquer un processus moins intense, mais plus durable, et, en définitive, ceci compensant cela, d'une valeur absolue identique pour un nombre d'unités semblable.

Or, l'observation des phénomènes montre qu'après injection sous-cutanée, l'insuline produit bien un effet plus long, mais, il n'est pas moins intense, au contraire, même chez l'animal privé de ses reins, ainsi que le montrent les pourcentages de chute maxima qui sont les mêmes et surtout les aires d'hypoglycémie par minute qui sont plus étendues.

Sans doute, la plupart des auteurs admettent-ils que l'action de l'insuline n'obéit pas à la loi des proportions multiples, et que de petites doses produisent des effets hypoglycémiantes proportionnellement plus considérables que de grosses doses. Mais, cette conclusion classique demande à être révisée ou tout au moins complétée. C'est ainsi que nous avons étudié l'effet produit sur la glycémie de plusieurs chiens, par injections intraveineuses de doses différentes d'insuline. On trouvera dans le tableau XL les aires d'hypoglycémie observées dans chaque cas (E. Aubertin et E. Trinquier).

TABLEAU XL

Aires d'hypoglycémie totales obtenues par injections intra-veineuses de doses croissantes d'insuline chez le chien normal.

CHIENS	DOSES d'insuline (en unités par kilo de poids du corps)	AIRES d'hypoglycémie totales
11.....	0,05	8
	0,10	13
12.....	0,10	7
	1,50	98
13.....	0,05	7
	0,10	16
	0,25	30
	0,50	52
14.....	0,25	25
	0,50	56
	1,00	74
15.....	0,10	12
	0,25	36
16.....	0,05	5
	0,10	12
	0,25	37
	0,50	24

Certes, il est facile de dire, à la lecture des chiffres précédents, que la loi des multiples n'est pas rigoureusement respectée et qu'une dose double d'insuline ne produit pas, par exemple, une aire d'hypoglycémie deux fois plus grande. Mais, on ne saurait nier qu'il y a tout de même, au moins pour les doses modérées d'insuline, une certaine proportionalité à peu près régulière entre le nombre d'unités injectées et les valeurs d'hypoglycémie obtenues.

Comment comprendre, dans ces conditions, que de petites doses d'insuline arrivant peu à peu dans la circulation puissent, après injection sous-cutanée, produire des effets hypoglycémiant plus intenses qu'une dose supérieure d'insuline, introduite d'un seul coup dans les veines?

M. E. Aubertin pense que ce phénomène n'est pas sans analogie avec celui que l'on observe dans la neutralisation des toxines par les antitoxines. Une certaine proportionalité entre les doses de toxine et d'antitoxine, suivant la loi des multiples n'existe que si les doses de toxine sont ajoutées en une fois aux doses correspondantes d'antitoxines. Si, au contraire, elles ne sont introduites que par fractions, ce n'est plus la loi des proportions multiples qui joue, mais celle des proportions variables. Ainsi, il résulte des travaux de Bordet et Danysz que, si l'on ajoute en une seule fois, dans une quantité donnée d'antitoxine diphtérique, par exemple, une quantité de toxine susceptible d'être exactement neutralisée, la neutralisation s'opère en effet, et il n'y a dans le mélange ni excès de toxine, ni excès d'antitoxine. Mais, si on introduit au contraire la toxine par fractions dans l'antitoxine, les premières doses de toxine satureront plus d'antitoxine qu'il ne leur en faut pour perdre leur action nocive, de telle sorte que les dernières doses ajoutées gardent leur toxicité propre. C'est ce que l'on appelle le phénomène de Bordet-Danysz ¹. Bordet rapproche ces faits de certains phénomènes de teinture. Lorsque l'on introduit dans un bain colorant un fragment de papier de surface déterminée par exemple, le papier se colore uniformément. Mais, si dans une même dose de colorant, on introduit successivement par petits morceaux un fragment de papier de même surface, les premières parcelles adsorbent beaucoup plus de colorant et se teintent fortement, tant et si bien que les dernières parcelles ajoutées restent à peu près incolores.

Né se passerait-il pas des phénomènes du même ordre avec l'insuline? Comme nous l'avons vu, Kepinov et Petit-Dutaillis ont montré que l'insuline disparaît très vite de la circulation. Que devient-elle? Ni une neutralisation hépatique, ni une élimination rénale ne peuvent rendre suffisamment compte de cette disparition. Il faut admettre que l'insuline est adsorbée

1. Voir Le Bourdelles et Sedallian : *Précis d'immunologie* 1930, p. 215.

par les tissus ou par les humeurs, sous une forme qui la rend active. Il n'est pas illogique, dans ces conditions, de supposer que cette adsorption s'effectue suivant des lois semblables à celles qui régissent les phénomènes d'adsorption des toxines par les antitoxines.

Ainsi devient compréhensible l'expérience de Schmidt montrant que si l'on injecte une dose donnée d'insuline en plusieurs fois dans les veines, on peut obtenir, par tâtonnement, des effets analogues en intensité et en grandeur à ceux que l'on obtient par injection en une seule fois de la même quantité sous la peau. Dans les deux cas, de petites doses d'insuline, arrivant dans la circulation, adsorbent chaque fois des quantités correspondantes de la substance activante, la somme de ces dernières étant finalement plus grande que lorsqu'une même dose d'insuline est administrée en une seule injection.

Du même coup peuvent s'expliquer aussi, à la lumière de cette hypothèse, les variations si grandes que l'on observe chez un même chien d'une expérience à l'autre, lorsqu'on injecte pourtant chaque fois le même nombre d'unités d'insuline sous la peau. Comme nous l'avons dit, la résorption ne s'opère pas toujours de la même manière chez le même animal, même quand l'injection est pratiquée sous un volume identique, au même endroit, parce que les conditions d'absorption du tissu cellulaire peuvent varier, notamment suivant que l'animal reste plus ou moins immobile au cours de l'expérience. Ce qui le prouve, c'est que, sous chloralose, les variations sont moins grandes d'une recherche à l'autre.

Dès lors, on conçoit que, suivant que l'insuline arrive dans les humeurs ou les tissus par doses plus ou moins importantes, elle fixe des quantités de substance activante en proportions variables d'après la concentration des solutions, et les effets hypoglycémians du complexe ne peuvent que varier également.

Lorsque l'insuline est injectée dans les veines, au contraire, rien de semblable ne peut se produire, et les effets hypoglycémians se montrent aussi beaucoup plus constants.

Certes, M. E. Aubertin ne se dissimule pas que cette concep-

tion repose encore sur bien des inconnues. Il ne la donne pas d'ailleurs pour une vérité scientifique. C'est une hypothèse de travail, hardie peut-être, mais combien séduisante, et qui a tout au moins le mérite d'expliquer certains faits, bien difficiles à comprendre autrement.

★★

2° L'étude de l'action hypoglycémiant de l'insuline chez les animaux privés de leur sécrétion rénale nous a amené à un paradoxe. D'une part, on observe une hyperglycémie croissant progressivement jusqu'à la mort; de l'autre, une sensibilité anormale à l'insuline, et sans cesse grandissante également jusqu'à la fin. Comment se fait-il que, dans ces conditions, la sécrétion interne du pancréas ne contrebalance pas aisément cette hyperglycémie, d'ailleurs modérée?

Deux hypothèses nous paraissent possibles : ou bien la sécrétion interne du pancréas se trouve en partie inhibée par suite d'une intoxication des centres nerveux ou du parenchyme de l'organe, ou bien l'extrait pancréatique que nous injectons se présente sous une forme active que ne présente pas le principe hypoglycémiant, dont dispose l'organisme physiologiquement. Nous ne saurions résoudre ce problème, n'ayant aucun élément pour le faire.

Nous nous contentons seulement de rappeler qu'en 1926, M. E. Aubertin (3 p. 94) a émis l'hypothèse que la substance que l'on prépare à partir du pancréas se trouve sous une forme stabilisée, du fait des modifications physico-chimiques auxquelles elle a été soumise, au cours des opérations d'extraction. Mais, il est vraisemblable qu'elle n'existe pas primitivement dans l'organisme, pas plus que la trypsine que l'on extrait du même organe n'y existe à l'état de trypsine active. « De l'ensemble des travaux, dit-il, effectués jusqu'à ce jour sur la recherche d'une substance hypoglycémiant dans les divers tissus de l'organisme, il résulte que le pancréas est de beaucoup l'organe qui possède, proportionnellement à son poids, la

plus grande quantité de cette substance, mais que celle-ci se trouve au niveau de tous les tissus, même chez un animal dépancréaté, chez lequel, toutefois, elle est incapable d'agir.

De ce double fait, il nous paraît résulter que la glande pancréatique possède, vis-à-vis de ce principe hypoglycémiant, un double pouvoir : pouvoir d'emmagasinement et pouvoir d'activation.

Le pouvoir d'emmagasinement doit avoir pour but de former une mise en réserve de ce principe indispensable dans le métabolisme des hydrates de carbone, afin d'en régler, en cas de besoin, la distribution dans l'organisme.

Le pouvoir d'activation consiste dans la sécrétion d'une hormone qui a pour rôle de se combiner avec une cohormone formée par tous les tissus, le complexe qui en résulte étant l'insuline.

L'insuline est une combinaison formée de deux substances : l'une produite par tous les tissus, la tissuline, et l'autre sécrétée par les îlots de Langerhans, l'endocrine. Isolée, la tissuline n'a pas d'action sur le métabolisme des hydrates de carbone. Sensibilisée par l'endocrine, elle devient, au contraire, active.

S'il en est ainsi, n'est-il pas possible que la résorption d'une foule de substances toxiques dans l'organisme du fait de la suppression rénale puisse gêner l'activation de la tissuline par l'endocrine ; ou même la formation de l'une ou l'autre de ces deux substances ?

En ce qui concerne l'hyperglycémie qui survient après la suppression de la sécrétion rénale, nous ne savons rien du mécanisme qui préside à sa production. Quant à l'augmentation progressive de l'activité de l'insuline, sous l'influence de l'intoxication liée à la disparition de la fonction rénale, elle reste également pour nous de cause obscure. Nous avons vu que la suppression de l'excrétion d'insuline par le rein ne peut suffire à l'expliquer, puisqu'il y a là un processus croissant en intensité jusqu'à la mort de l'animal. Il ne semble pas s'agir non plus d'une sécrétion endocrinienne d'origine rénale, puisque le

phénomène se produit aussi bien après la ligature des uretères qu'après l'ablation des deux reins; et il nous paraît plus logique de penser qu'il faut faire intervenir un processus lié à l'intoxication progressive de l'organisme.

3° Enfin, nous avons relevé également un paradoxe dans la façon dont le chloralose modifie l'action hypoglycémiant de l'insuline. Ici encore, il y a à la fois production d'une hyperglycémie et augmentation de l'effet hypoglycémiant de l'insuline. Aucune donnée ne nous paraît de nature à expliquer ce paradoxe.

La production de l'hyperglycémie par le chloralose n'est qu'un cas particulier du rôle exercé par les anesthésiques à cet égard. Nous ne saurions aborder l'étude de ce sujet qui sort vraiment par trop du cadre que nous nous sommes tracé. Disons seulement qu'il semble que le mécanisme de cette hyperglycémie est surtout d'ordre nerveux.

Quant à l'augmentation de l'effet hypoglycémiant de l'insuline, il semble dû pour une part à une atteinte de la fonction glycogénique du foie, puisque les aires de restauration sont proportionnellement plus augmentées que les aires d'assimilation, ce qui indique une certaine lenteur dans le retour de la glycémie à la normale. Mais, ceci n'explique pas pourquoi les aires d'assimilation sont également accrues. Enfin et surtout, nous avons vu qu'une des caractéristiques principales de l'influence exercée par le chloralose sur l'action hypoglycémiant de l'insuline est de retarder très notablement cette action. Mais, la cause de ce phénomène nous échappe.

Ainsi, l'étude des courbes et des valeurs d'hypoglycémie et plus spécialement des aires d'hypoglycémie, observées après injection d'insuline, dans des conditions diverses, amène à poser nombre de problèmes, dont la solution laisse encore un vaste domaine à l'investigation des chercheurs, curieux des choses de l'insuline.

CHAPITRE II

CONCLUSIONS

1° Pour apprécier exactement la valeur d'une hypoglycémie produite par une dose donnée d'insuline, il ne suffit pas de faire un dosage de sucre sanguin avant de pratiquer l'injection d'insuline, et un ou quelques dosages, à des intervalles de temps déterminés après l'injection. Il faut pratiquer plusieurs dosages, avant d'administrer l'insuline et établir une moyenné, parce que la glycémie à jeun peut subir des variations notables d'un moment à l'autre. Après l'injection d'insuline, il faut faire des prises de sang répétées de cinq en cinq minutes, au moins pendant la période d'hypoglycémie maxima, et prolonger l'observation de la glycémie aussi longtemps qu'il faut pour la voir revenir à son taux initial.

2° On peut aussi établir une courbe d'hypoglycémie qui permet non seulement d'avoir une idée de l'ampleur du processus hypoglycémiant; mais aussi, de mettre en évidence certaines particularités, telles que l'hyperglycémie post-insulinique, d'ailleurs plus rare que ne le pensent quelques auteurs; l'inclinaison plus ou moins rapide de la ligne de chute du sucre sanguin, dite ligne d'assimilation; le plateau d'hypoglycémie qui est particulièrement significatif de l'importance de l'action déclenchée par l'insuline; l'élévation primaire de la ligne d'ascension, phéno-

mène dont la signification est d'ailleurs inconnue ; et, enfin, la pente et les irrégularités de cette ligne d'ascension, dite ligne de restauration.

3° Si instructif que puisse être l'établissement d'une courbe d'hypoglycémie, celle-ci ne suffit cependant pas pour apprécier exactement l'importance d'une hypoglycémie déterminée par une dose donnée d'insuline. Il y a intérêt, notamment dans les études comparatives, à exprimer cette importance en chiffres. Nous proposons à cet égard divers tests qui nous semblent particulièrement significatifs. Ainsi, l'hypoglycémie maxima et le temps de production de cette hypoglycémie maxima donnent une idée de l'importance de l'effondrement de la glycémie et de la rapidité avec laquelle il se produit. Mais, ces valeurs sont moins instructives, à notre point de vue, que celles que donne le calcul des aires d'hypoglycémie, car l'action de l'insuline peut être retardée sans être pour cela moins grande. Elle peut aussi produire une chute maxima prononcée, mais passagère, et déterminer ainsi dans la nutrition des phénomènes moins importants que si elle se fait sentir très longtemps, quoique d'une façon moins intense.

L'aire d'hypoglycémie totale a l'avantage de résumer la valeur globale d'une action hypoglycémiant produite par une quantité donnée d'insuline. L'aire d'hypoglycémie par minute et le temps pendant lequel s'inscrit la courbe d'hypoglycémie complètent les renseignements fournis par l'aire totale, en donnant une idée de l'intensité du processus en fonction du temps.

Les aires d'assimilation et de restauration représentées par les portions de l'aire d'hypoglycémie totale situées respectivement à gauche et à droite d'une ligne verticale menée par le point initial de la ligne de restauration, permettent d'apprécier ce qui revient en majeure partie dans les phénomènes observés, à l'activité propre de l'insuline, d'une part ; aux efforts de rétablissement de la glycémie opérés par l'organisme, d'autre part. Le calcul de ces aires par minute renseigne sur l'intensité de ces deux processus en fonction du temps.

4° Quelle que soit la minutie avec laquelle on s'efforce d'établir à plusieurs reprises, chez un même animal, l'effet produit sur la glycémie par une même dose d'insuline, on n'obtient jamais d'une expérience à l'autre des résultats absolument semblables. Ils varient peu, cependant, chez certains chiens, davantage chez d'autres. Même en employant la même quantité d'insuline et en opérant dans des conditions rigoureusement analogues, ils sont toujours assez différents d'un animal à l'autre.

Dans toute étude portant sur l'action hypoglycémiant de l'insuline, il faut répéter les mêmes expériences chez le même sujet à plusieurs reprises et établir des moyennes.

5° Les injections intraveineuses de $1/4$ d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps déterminent chez le chien une chute rapide du taux du sucre sanguin, mais l'hypoglycémie maximale dure peu. La restauration de la glycémie commence presque aussitôt. Les aires d'assimilation et de restauration totales ont des valeurs à peu près équivalentes.

6° Les injections sous-cutanées de mêmes doses d'insuline déterminent une hypoglycémie d'apparition plus tardive, mais de durée plus longue. Les aires d'assimilation sont toujours plus grandes que les aires de restauration.

7° De mêmes quantités d'insuline ne provoquent pas des chutes maximales du sucre sanguin plus grandes quand ces quantités sont injectées sous la peau que lorsqu'elles sont administrées dans les veines, mais, elles produisent dans le premier cas des aires d'hypoglycémie totales beaucoup plus étendues. L'augmentation de ces aires est due sans doute à une prolongation de l'effet hypoglycémiant de l'insuline, mais, aussi à une intensité accrue du processus, car, les aires d'hypoglycémie par minutes sont plus grandes. L'accroissement des aires d'hypoglycémie totale porte surtout sur les aires d'assimilation, ce qui confirme qu'une dose donnée d'insuline, administrée par voie sous-cutanée, jouit d'une activité plus grande que lorsqu'elle est injectée dans les veines.

8° L'anesthésie au chloralose provoque à la fois une légère hyperglycémie et une sensibilité plus grande de l'organisme à l'action hypoglycémiant de l'insuline. Que celle-ci soit injectée dans les veines ou sous la peau, son effet sur la glycémie est retardé, mais l'hypoglycémie produite est beaucoup plus marquée, ce qui est démontré, non seulement par l'ampleur plus grande des courbes d'hypoglycémie, mais aussi par une augmentation des pourcentages de chute maxima et par un accroissement des aires d'hypoglycémies totales. Cet accroissement des aires d'hypoglycémie totales est dû à une prolongation du temps dans lequel s'inscrivent les courbes et à une intensité plus grande du processus, ainsi que le montrent les aires d'hypoglycémie par minute. Il porte à la fois sur les aires d'assimilation et de restauration, mais, proportionnellement, beaucoup plus sur les secondes que sur les premières.

9° Administrée à des animaux ayant subi l'ablation des deux reins ou la ligature des deux uretères, l'insuline détermine des hypoglycémies beaucoup plus importantes que chez les animaux normaux. Les pourcentages d'hypoglycémie maxima ne sont pas augmentés, mais les aires d'hypoglycémie sont considérablement plus étendues. L'augmentation de celles-ci porte surtout sur les aires d'assimilation, ce qui indique un accroissement réel de l'activité de l'insuline. Les aires d'hypoglycémie par minute sont, d'ailleurs, très augmentées. La chute du sucre sanguin n'est pas retardée, mais l'hypoglycémie maxima se prolonge et les temps dans lesquels s'inscrivent les courbes d'hypoglycémie sont plus grands. Chose curieuse, l'effet hypoglycémiant de mêmes doses d'insuline croît régulièrement, à partir de la mutilation jusqu'à la mort de l'animal. Et, cependant, la glycémie à jeun s'élève aussi progressivement. La suppression de l'excrétion rénale provoque donc à la fois de l'hyperglycémie et une sensibilité plus grande à l'action hypoglycémiant de l'insuline.

10° L'injection de 1/4 d'unité d'insuline par kilogr. de poids du corps dans la veine porte provoque régulièrement de l'hyper-

glycémie suivie d'hypoglycémie. L'importance de cette hypoglycémie ne paraît pas diminuée par rapport à celles que déterminent de mêmes doses d'insuline injectées dans la circulation générale. Le foie n'a donc pas d'action neutralisante vis-à-vis de l'insuline.

11° Les différences d'importance, en valeurs absolues, des hypoglycémies produites par de mêmes doses d'insuline, suivant qu'elles sont administrées par voie veineuse ou par voie sous-cutanée, peuvent s'expliquer pour une part par le fait que le rein élimine une plus grande quantité d'insuline, lorsqu'elle est brusquement introduite en excès dans la circulation, que lorsqu'elle y parvient peu à peu par résorption à partir du tissu cellulaire sous-cutané.

Mais, à côté de ce facteur, interviennent certainement aussi d'autres éléments, d'ailleurs inconnus. Il semble, notamment, qu'une même dose d'insuline, administrée en plusieurs fois, produit des effets beaucoup plus grands que lorsqu'elle est injectée en une fois, ce qui éveille l'idée d'une certaine analogie avec le phénomène décrit par Bordet, puis par Danysz, dans la neutralisation des antitoxines par les toxines, et qui est connu sous le nom de phénomène de Bordet-Danysz.

12° La production simultanée d'hyperglycémie et d'hyper-sensibilité à l'insuline, sous l'influence de la suppression de la sécrétion rénale, paraît d'explication difficile. La première semble relever d'un processus toxique portant sur les centres nerveux. Mais, pour expliquer que cette hyperglycémie puisse se produire sans être combattue par la sécrétion interne du pancréas, à laquelle l'organisme est pourtant plus sensible, on est amené à penser que cette sécrétion se trouve en partie inhibée.

13° Les modifications apportées dans l'action hypoglycémisante de l'insuline sous l'influence du chloralose ne sont pas d'explication moins difficile. Tout ce que l'on peut dire, c'est que l'atteinte du foie entraîne une restauration plus lente de la

glycémie, mais cette atteinte ne suffit pas à expliquer l'accroissement de l'activité de l'insuline ni le retard observé dans la production de l'hypoglycémie produite, et encore moins l'hyperglycémie déterminée par le chloralose.

Vu, bon à imprimer,

Le Président :

H. DELAUNAY.

Vu, le Doyen :

C. SIGALAS.

Vu, permis d'imprimer.

Le 12 décembre 1932.

Le Recteur de l'Académie :

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASHBY. — Insulin-like substances in kidney, spleen and muscle. *Am. J. of Physiol.*, 67, 77-82, 1923.
2. ASHOFF-KOHN. — L'adrénalinémie chez les brightiques. *Verhandl. d. Path. Gesells.*, p. 131, 1908.
3. E. AUBERTIN. — L'insuline. Paris, Doin, 1926.
4. E. AUBERTIN. — Quelques indications de l'insuline en dehors du diabète, tirées de l'action eutrophique de cette hormone. XXI^e Congrès français de Médecine, Liège, 1930.
5. E. AUBERTIN. — Le rôle du foie dans la pathogénie du diabète. Etat actuel de la question. *Nutrition*, tome I, n^o 1.
6. E. AUBERTIN et TRINQUIER. — De l'utilité des aires d'hypoglycémie dans l'étude de l'action hypoglycémisante de l'insuline chez le chien. *C.R. Soc. de Biol.*, 110, 197, 1932.
7. E. AUBERTIN et TRINQUIER. — Etude comparative des aires d'hypoglycémie déterminées par les injections intraveineuses et sous-cutanées d'insuline chez le chien normal en état de veille. *C.R. Soc. de Biol.*, 110, 968, 1932.
8. BAKER, DICKENS et DODDS. — The distribution of Insulin in human and other animal tissues, with a description of a micromethod for the estimation of Insulin in tissues. *Brit. J. Exp. Path.*, 5, 327, 1924.
9. BANTING et BEST. — Pancreatic extracts. *J. of Lab. and clin. Med.*, 7, 464, 1924.
10. BARRENSCHEER, DOLESCHALL et POPPER. — Beitrag zum Problem des Blutzuckers. *Biochem. Ztschr.*, 117, 58, 1925.
11. BARTLETT. — Effect of hypodermic injections of Insulin on fasting blood-sugar in normal and diabetic subjects, in relation to percentage normal weight. *J. of Lab. and clin. med.*, 12, 115, 1926.
12. BEST, DALE, HOET et MARKS. — The fate of sugar disappearing under the action of Insulin. — *Proc. Roy. Soc. of Biol.*, 100, 55, 1926.

13. BEST et SCOTT. — Possible source of Insulin. *J. Metabolic research*, 3, 177, 1923.
14. BEST et SCOTT. — Insulin like material in various tissues of normal and diabetic animals. *J. Biol. Chem.*, 59, 30, 1924.
15. BEST et SCOTT. — Insulin in tissues others than Pancreas. *J. Am. Med. Ass.*, 81, 382, 1923.
16. BEST, SCOTT et BANTING. — Insulin in blood. *Proc. Roy. Soc. Canada*, 17, 81, mai 1923.
17. BEST, HOET et MARKS. — The fate of sugar disappearing under the action of Insulin. *Proc. Roy. Soc. Lond.*, 32-54, 1926-1927.
18. BIERRY et RATHERY. — Le sucre proteidique dans les néphrites chroniques. *C.R. Soc. de Biol.*, 83, 1590, 1920.
19. BIERRY, RATHERY et BORDET. — Les variations du taux du sucre libre et du sucre proteidique dans le plasma au cours des néphrites chroniques. *Paris-Médical*, 41-42, 136, 1921.
20. BIERRY, RATHERY et BORDET. — Azotémie et hyperproteidoglycémie expérimentales. *C.R. Ac. Sc.*, 174, 970, 1922.
21. BODANSKY et SUTHERLAND SIMPSON. — The blood sugar of normal human subjects after the intravenous injections of Insulin. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 17, 57, 1927.
22. BOGGILD. — *Acta Path. et Microb. Scand.*, 5, 118, 1928.
23. BRUGSCH et HORSTERS. — Über die Wirkung des Insulins am Narkotisierten Tier. *Naunyn Schmiedelberg. Arch. f. Exp. Path.*, 147, 30, 1930.
24. BRUGSCH et HORSTERS. — Etalonnage de l'insuline par la souris blanche. *Ztschr. f. d. Ges. exp. Méd.*, 65, 569-573, 1930.
25. BRUGSCH et HORSTERS. — Über Insulinartige Körper. *Biochem. Ztschr.*, 147, 150, 1924.
26. BRUGSCH et HORSTERS. — Insulin im Harn. *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, 147-148, 309, 1930.
27. BRUGSCH et HORSTERS. — Insulingehalt und Insulin-Verteilung im Blut. *Arch. f. exp. Path. und Pharm.*, 147-148, 295, 1930.
28. BURGER. — Manifestations cliniques du principe hyperglycémiant du pancréas. L'hyperglycémie insulinique initiale. *Klin. Wchnschr.*, 10, 351-354, 1931.

29. BURGER (M.) et KRAMER (H.). — Über die durch Muskelarbeit hervorgerufene Steigerung der Insulinwirkung auf den Blutzuckergehalt beim Normalen und gestörten Kohlehydratstoffwechsels und ihre praktische und theoretische Bedeutung. *Klin. Wchnschr.*, 16, 745, 1928.
30. BURGER (M.) et KRAMER (H.). — *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.*, 65, 487, 1923.
31. BURN et DALE. — On the localisation and nature of the action of Insulin. *J. of. Physiol.*, 59, 164, 1924.
32. CANNON, MELVER et BLISS. — Studies on the conditions of activity in endocrine glands. A sympathetic and adrenal mechanism for mobilising sugar in hypoglycemia. *Am. J. of Physiol.*, 46, 69, 1924.
33. CARRASCO FORMIGUERA. — Sur l'emploi d'un réactif alcalin de ferri-cyanure potassique plus concentré que celui de Hagedorn et Jensen pour la détermination de la glycémie avec de petites quantités de sang. *C.R. Soc. de Biol.*, 110, 743, 1932.
34. CARRASCO FORMIGUERA. — Observations sur la méthode de Hagedorn et Jensen pour la détermination de la glycémie. *C.R. Soc. de Biol.*, 110, 730, 1932.
35. CAVALLARO. — *Clin. Med. Ital.*, 60, 37, 1928.
36. COLLENS et GRAYZEL. — La glycémie après les injections intraveineuses d'insuline chez les sujets normaux et les diabétiques. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 28, 487-489, 1931.
37. COLLIP. — Glycokini, new hormon in plant tissue. — *J. Biol. Chem.*, 56, 513, 1923.
38. COLLIP. — L'insuline chez les végétaux. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 20, 6, 1923.
39. G. T. et C. F. CORI et GOLTZ. — Comparative study of the blood sugar concentration in the liver vein, the leg artery and the leg vein during insulin action. *J. Pharm. and exp. Therap.*, 22, 355, 1924.
40. Mc CORMICK, Mc LEOD, NOBLE et O'BRIEN. — The influence of nutritional conditions on the hypoglycemia produced by insulin. *J. of. Physiol.*, 57, 234, 1923.
41. CORSONELLO. — Existence d'une insulinémie physiologique. *Soz. Int. di microbiol. Boll. d. Sez. Ital.*, 1, 167-169, 1929
42. CSEPAI et ERNST. — *Wien. klin. Wchnschr.*, 1, 25, 1928.

43. DEVAUCHELLE. — Glycémie et Hypertension au cours de la néphrite chronique. Thèse Paris, t. XIV, 1920-1921.
44. DODDS et DICKENS. — L'extraction de l'insuline par l'acide picrique et l'acétone. — *The Lancet*, 1, 330, 1924.
45. DODDS et DICKENS. — L'extraction par l'acide picrique et l'acétone. *Brit. J. exp. Path.*, 5, 115, 1924.
46. DUDLEY et STARLING. — Transformation du picrate d'insuline en chlorhydrate. *Biochem. J.*, 18, 147, 1924.
47. DIAZ, MANCERA et VEGA. — Métabolisme des hydrates de carbone; courbes de l'hypoglycémie insulinique dans les états normaux et pathologiques. *Med. Ibera*, 2, 661-675, 1930.
48. FISHER. — Propriétés pharmacologiques de l'insuline. *Am. J. of physiol.*, 67, 1-57, 1923.
49. FISHER et NOBLE. — L'insuline dans l'urine. *Am. J. of physiol.*, 67, 72-76, 1923.
50. FLETCHER et CAMPBELL. — The blood sugar following Insulin administration and the symptom complex : Hypoglycemia. *J. Metabolic research*, 2, 639, 1922.
51. FOLIN et MALMROS. — Dosage du sucre du sang. *J. Biol. Chem.*, 83, 121, 1928.
52. FORSGREEN. — Effect of Insulin on the liver. *Acta med. Scand.*, 70, 139, 1929.
53. FORSGREEN, HOLINGERS, WILANDER et AGREN. — The connection between the functional activities of the liver and the susceptibility of the organism to insulin. *Acta Med. Scand.*, 73, 30-60,
54. FOSTER (G.-L.). — Some comparisons of blood sugar concentrations in venous blood and in finger blood *J. Biol. Chem.*, 55, 291, 1923.
55. FRANK. — Bestehen Beziehungen zwischen Chromaffinen System und der chronischen Hypertonie des Menschen. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 113, 397, 1911.
56. FRANK, NOTHMANN et WAGNER. — Extra-hepatische Wirkung des insulins beim Zuckerverbrauch. *Klin. Wchnschr.*, 3, 581, 1924.
57. FRANKEL. — L'adrénalinémie chez les brightiques. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 60, 1909.

58. GNOINSKY. — Action de l'insuline sur la glycémie des animaux néphrectomisés. *C.R. Soc. de Biol.*, 98, 785-786, 1928.
59. GNOINSKY. — Le taux du sucre sanguin chez les animaux néphrectomisés. *C.R. Soc. de Biol.*, 97, 942, 1927.
60. GREVENSTUCK, LAQUER et RIESENBAHN. — Ueber Insulin. *Niederl. Tijds. v. Geneesk.*, 67, 665, 1923.
61. GRIGAUT, BRODIN et ROUZAUD. — Le taux du glucose dans le sang des individus normaux. *C.R. Soc. de Biol.*, 76, 708, 1924.
62. GRIGAUT, BRODIN et ROUZAUD. — Elévation du taux du glucose dans le sang total au cours des néphrites aiguës et chroniques. *C.R. Soc. de Biol.*, 83, 53, 1920.
63. GRIGAUT, BRODIN et ROUZAUD. — Elévation du taux du glucose dans le sang total au cours des infections. *C.R. Soc. de Biol.*, 77, 91, 1914.
64. GREVENSTUCK et LAQUER. — Action des injections intraveineuses et sous-cutanées d'insuline. *Ergebn. der Physiol.*, 23-2, 152.
65. GUARDABASSI. — *Folia Med. Napoli*, 15, 107, 1929.
66. GUARDABASSI. — L'insuline dans le sang des sujets normaux et diabétiques. *Diagnosi*, 8, 231-245, 1928.
67. HAGELBERG. — Hypertension und Blutzucker. *Berlin. Klin. Wchnschr.*, 2, 1877, 1912.
68. HAGEDORN. — Undersogelser over Bloddankkerregulationen. *Dinj. Kbhon.*, 1921.
69. HAGEDORN. — *Ugesk. f. Laeger*, 25, 796, 1920.
70. HAGUEDORN et JENSEN. — Méthode de dosage du sucre du sang. *Biochem. Ztschr.*, 85, 46, 1923.
71. HAMS. — Observations sur la méthode d'Hagedorn et Jensen. *Biochem. J.*, 23, 99, 1929.
72. HASAMA. — Mécanisme des convulsions insuliniques; nouvelles recherches sur la destruction de l'insuline par l'organisme vivant. *Folia Pharm. Japon.*, 8, 1-16, 1929.
73. HENRIQUEZ et EGE. — Recherches sur la concentration du sucre du sang. — *Biochem. Ztschr.*, 119, 121, 1921.
74. HEYMANS (J.-F. et C.). — Disparition de l'insuline du sang après les injections intraveineuses. *C.R. Soc. de Biol.*, 96, 719, 1927.
75. HYND. — The fate of the blood sugar after insulin injections in normal and fasting animals. *Biochem. J. Lond.*, 19, 1095-1100, 1925.

76. INGIER et SCHMORL. — L'adrénalinémie chez les brightiques.
Deutsch. Arch. für Klin. Med., 104, 1921.
77. IONESCO, COSMULESCO et TONNESCO. — Mécanisme de l'hyperglycémie initiale à la suite de l'injection d'insuline. *C.R. Soc. de Biol.*, 102, 170-172, 1929.
78. IONESCO, COSMULESCO et TONNESCO. — Production de l'hyperglycémie post-insulinique. *C.R. Soc. de Biol.*, 102, 167-169, 1929.
79. IVY et FISCHER. — The presence of an Insulin like substance in gastric and duodenal mucosa and its relation to gastric secretion. *Am. J. of. Physiol.*, 67, 445, 1923.
80. JOHN. — Variations in the blood-sugar content following the administration of Insulin. *J. Lab. and clin. Med.*, II, 548-560, 1925-1926.
81. JORGENSEN STEPHAN. — Evaluation de l'Hyperglycémie après l'absorption de glucose. *Acta Med. Scand.*, 64, 116, 1926.
82. KEPINOV et PETIT-DUTAILLIS. — Rapide disparition de l'insuline injectée dans le torrent circulatoire. *Arch. Int. Physiol.*, 31, 310, 1929.
83. KEPINOV et PETIT-DUTAILLIS. — Disparition rapide de l'insuline du sang après les injections intraveineuses. *C.R. Soc. de Biol.*, 96, 371-374, 1927.
84. KEPINOV et PETIT-DUTAILLIS. — Rôle du foie dans la disparition de l'insuline injectée dans les veines. *C.R. Soc. de Biol.*, 97, 25-27, 1927.
85. KLEIN et HOLZER. — Variations de la courbe du sucre du sang artériel et veineux pendant le choc insulinique. *Med. Klin.*, 24, 1081, 1928.
86. KLEIN et HOLZER. — Modifications de la teneur en sucre du sang artériel au cours du choc insulinique. *Ztschr. f. Klin. Med.*, 109, 389-402, 1928.
87. KOZUKA. — Über die Blutzuckersenkende Substanz im Menschlichen Harn. *Tohoku J. Exp. Med.*, 9, 130, 1927.
88. KRAMER et STEINER. — Note on the Hagedorn and Jensen method for the determination of blood sugar. *Biochem. J.*, Janvier 1931.
89. KUMAGAI et OSATO. — *Nihon Naika Gakkai Zasshi*, II, 205, 1923.

90. LA BARRE. — Preuves expérimentales de l'existence de l'insuline dans le sang. *Ann. et Bull. Soc. Roy. d. Sc. Med. et Nat. de Bruxelles*, n^{os} 8 et 10, pp. 121-140, 1927.
91. LABBÉ, BOULIN, ESCALIER et ULRY. — Notes sur l'hypoglycémie provoquée chez le diabétique. *C.R. Soc. de Biol.*, 107, 655, 1931.
92. LAMBRECHTS. — Narcose au chloralose et excrétion rénale chez le chien. *C.R. Soc. de Biol.*, 110, 90, 1932.
93. LAMBRECHTS. — L'Influence de la narcose au chloralose sur les compositions urinaire et sanguine du chien. *C.R. Soc. de Biol.*, 107, 251, 1931.
94. LAMERS. — Différence entre l'effet de l'insuline injectée par voie intraveineuse et sous-cutanée. *C.R. Soc. de Biol.*, 94, 1259-1261, 1926.
95. LAWRENCE. — Effect of insulin on the sugar contents of arterial and venous blood in diabetes. *The Brit. Med. J.*, I, 516, 1924.
96. LAWRENCE, MADDERS et MILLAR. — The excretion of insulin in urine. *Brit. J. Exp. Path.*, II, 117, 1930.
97. LOEPER, LEMAIRE et RAVIER. — Action de l'insuline chez les rénaux. *Le Progrès médical*, n^o 44, p. 1823, 1928.
98. LOEPER, LEMAIRE et RAVIER. — Action de l'insuline chez les sujets à reins sains et malades. *Bull. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris*, 52, 1283-1290, 1928.
99. LOEPER, LEMAIRE et TONNET. — Accroissement de l'action de l'insuline à la suite de la production expérimentale de l'imperméabilité rénale. — *C.R. Soc. de Biol.*, 99, 19-20, 1928.
100. LOEPER, RAVIER et TONNET. — Accroissement et prolongation de l'action de l'insuline chez l'homme, dans les cas d'imperméabilité rénale. *C.R. Soc. de Biol.*, 99, 20-21, 1928.
101. LUNDSGAARD (C.) et MOLLER (E.). — Investigations on the oxygen contents of cutaneous blood (So called capillary Blood). *J. Exp. Med.*, 36, 559, 1922.
102. LYMAN, NICHOLS et Mc CANN. — The respiratory exchange and blood sugar curves of normal and diabetic subjects after epinephrin and Insulin. *J. Pharm. and exp. Therap.*, 21, 343, 1923.
103. MACLEOD. — Carbohydrate metabolism and Insulin. *Lyman and Green*, London, 1926.

104. MANN et MAGATH. — The effect of the removal of the liver on the blood sugar contents. *Arch. Int. Med.*, 30, 73, 1922; 31, 797, 1923.
105. MANN et MAGATH. — The effect of Insulin on the blood sugar following total and partial removal of the liver. *Am. J. of Physiol.*, 65, 403, 1923.
106. MARTINSON. — Hagedorn and Jensen micromethod of sugar. *Biochem. Ztschr.*, 185, 400, 1927.
107. MASSA. — *Path. Genova*, 21, 186, 1929.
108. MAURIAC et AUBERTIN. — Neutralisation de l'insuline dans le sang des diabétiques et des non diabétiques *in vitro*. *C.R. Soc. de Biol.*, 98, 235-237, 1928.
109. MAURIAC et AUBERTIN. — Neutralisation de l'insuline par les globules rouges du sang par une substance intracellulaire, antagoniste de l'insuline. *C.R. Soc. de Biol.*, 98, 237-238, 1928.
110. MECKIE. — Effets de l'anesthésie sur le contenu du sang en sucre; recherche expérimentale. *Surg Gyn. and Obst.*, 53, n° 3, 1931.
111. MECKIE et MILLER. — Effects of anesthesia; operation and certain other factors on glycemia. *Brit. Med. J.*, I, 244, 1929.
112. MISAKI. — Insulin-like substance obtained from the appendix. *Okayama Med. J.*, 446, 306, 1927.
113. NEUBAUER. — La glycémie chez les brightiques. *Biochem. Ztschr.*, 25, 284, 1910.
114. NORGAARD et THAYSEN. — Clinical investigations on the effect of intravenous injections of Insulin. *Acta Med. Scand.*, 72, 492, 1929; 73, 125, 1930; 73, 408, 1930.
115. NORSTED, NORGAARD et THAYSEN. — Clinical investigations on the effect of intravenous injections of insulin. *Hospitaltid.*, 72, 881, 1929; 1103, 1929.
116. NOTHMANN. — Verhandlung der deutschen Gesellsch. f. Inn. Med., p. 196, 1927.
117. OBERNDORFER. — La glycémie chez les brightiques. *Verhandl. d. Path. Gesellsch.*, p. 273, 1909.
118. PARTOS. — Regulation des Kohlenhydrats-Stoffwechsels. Ausscheidung des Insulins durch die Nieren und ihre Bedingungen. *Arch. f. d. Ges. Physiol.*, 221, 562, 1929.

119. PIAZZA. — Variations dans la diminution du sucre du sang après l'administration d'insuline. *Bol. d. Soc. Ital. di Biol. Sper.*, 2, 800-804, 1927.
120. PINELLI et CORBIA. — Sui metodi da preferire per la determinazione clinica della glicemia. *Biochem. e terap. Sper.*, 19-33, 1921.
121. RAAB. — Zur Frage der glykogenfixation durch Insulin-Blutzucker Studien an nicht diabetischen Menschen. *Ztschr. f. d. Ges. Exp. Med.*, 42, 723, 1924.
122. RADOSLAV. — Ueber die Wirkung des Insulins auf den Blutzucker beim Menschen. *Wien. Arch. f. Klin. Med.*, 8, 395, 1924.
123. RATHERY. — Observation à propos de la note de Mrs Grigaut, Brodin et Rouzaud. *C.R. Soc. de Biol.*, 83, 55, 1920.
124. RATHERY, KOURILSKY et LAURENT. — N résiduel et néphrite azotémique grave. *Bul. et mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 44, 1683, 1920.
grave. *Bul. et mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 44, 1683, 1920.
125. RATHERY, KOURILSKY et GILBERT. — Hyperglycémie insulini-que initiale et variations du glycogène hépatique. Nature du phénomène. *C.R. Soc. de Biol.*, 103, 1235-1238, 1930.
126. RATHERY, KOURILSKY et LAURENT. — L'hyperglycémie chez le chien dans divers états expérimentaux : dépancréatisation, inanition et inanition avec phlorizine. *C.R. Soc. de Biol.*, 103, 881-882, 1930.
127. RATHERY, KOURILSKY et LAURENT. — L'hyperglycémie précoce après les injections d'insuline. *C.R. Soc. de Biol.*, 103, 563-564, 1930.
128. RATHERY, KOURILSKY et LAURENT. — L'hyperglycémie précoce à la suite des injections d'insuline dans les différentes régions vasculaires des chiens normaux. *C.R. Soc. de Biol.*, 103, 565-566, 1930.
129. ROHOLM. — Action des injections intraveineuses d'insuline. *Hospitalstid.*, 73, 644-659, 1930.
130. ROHOLM. — Recherches cliniques sur l'action des injections intraveineuses d'insuline. Sécrétion gastrique chez les individus normaux. *Acta Med. Scand.*, 73, 472-492, 1930.
131. ROSENOW. — Le sucre du sang artériel est veineux. *Klin. Wchenschr.*, 16, 750, 1929.

132. ROSENOW. — Le sucre du sang artériel et veineux. *Klin. Wchnschr.*, 7, 750, 1928.
 133. SCHMIDT (A.-A.). — Ueber inaktivierung des Insulins. *Klin. Wchnschr.*, 22, 1021, 1930.
 134. SCHMIDT (A.-A.). — Variations de l'action de l'insuline suivant le mode d'administration. *Ztschr. f. d. ges. Exp. Med.*, 73, 599-607, 1930.
 135. SCHUR et WIESEL. — Glycémie et Hypertension. *Wien. Klin. Wchnschr.*, n° 40, 1907.
 136. SOMOGYI. — Modifications à la méthode d'Haguedorn et Jensen. *J. of Biol. Chem.*, 86, 655, 1930.
 137. SORDELLI, HOUSSAY et MAZZOCCO. — Action de l'insuline chez les vertébrés. *C.R. Soc. de Biol.*, 89, 744, 1923.
 138. STILLING. — La glycémie chez les brightiques. *Arch. f. Exp. Path. und Pharmak.*, 66, 238, 1911.
 139. TACHAU. — La glycémie chez les brightiques. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 102, 1911.
 140. THAYSSSEN. — Courbe de la glycémie après les injections intra-veineuses d'insuline. *Acta med. Scand.*, suppl. 34, pp. 197-198, 1930.
 141. VARELA FUENTES. — Action de l'insuline et de la synthaline injectées dans la veine porte. *Rev. Med. de Uruguay*, 30, 459, 1927.
 142. WEILAND. — La glycémie chez les brightiques. *Centr. f. d. ges. Physiol. u. Path. d. Stoffwechsels*, 13, 1910.
 143. WIECHMANN et KOCH. — L'hypoglycémie après les injections d'insuline. *Münch., Med. Wchnschr.*, 74, 1536, 1927.
 144. WINTER et SMITH. — Extraction de l'insuline de la levure. *J. of Physiol.*, 57, 100, 1922.
 145. WILDOWSON. — Observations sur la méthode d'Haguedorn. *Biochem. J.*, 25, 863, 1931.
 146. WOLF. — Action de l'insuline sur la glycémie dans le diabète sucré. *Presse médicale*, 36; 3-6, 1923.
-

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE.....	9
INTRODUCTION.....	11

PREMIERE PARTIE

<i>De l'appréciation de la valeur d'une hypoglycémie produite par une quantité donnée d'insuline.....</i>	<i>15</i>
AVANT-PROPOS.....	17
CHAPITRE PREMIER. — Technique de dosage du sucre sanguin...	21
CHAPITRE II. — Réalisation des expériences; technique.....	29
1° Choix des animaux.....	29
2° Doses d'insuline.....	29
3° Prélèvements de sang.....	30
4° Détermination de la glycémie initiale.....	31
5° Détermination du pourcentage de chute de de la glycémie et de la courbe d'hypogly- cémie.....	32
6° Durée de l'expérience.....	34
7° Modifications à apporter à la technique précédente suivant les conditions d'expé- rience	35

CHAPITRE III. — Des tests d'appréciation de la valeur d'une hypoglycémie produite par une dose donnée d'insuline.....	37
1° La courbe de l'hypoglycémie.....	37
2° Le pourcentage de chute en un temps donné	38
3° Le pourcentage de chute maxima.....	38
4° Temps de production de l'hypoglycémie maxima et index d'assimilation de Norgaard et Thayssen.....	40
5° Aire d'hypoglycémie totale.....	44
6° Aire d'hypoglycémie par minute.....	47
7° Aires d'assimilation et de restauration totales et par minute.....	49
8° Répétition des expériences.....	52
Conclusion	55

DEUXIEME PARTIE

<i>De l'action hypoglycémiant de l'insuline chez le chien normal en état de veille.....</i>	57
---	----

CHAPITRE PREMIER. — De l'action hypoglycémiant des injections intraveineuses d'insuline chez le chien normal à l'état de veille	59
1° Courbes d'hypoglycémie après injections intraveineuses d'insuline	61
a) Hyperglycémie initiale	61
b) Ligne de descente.....	65
c) Fond de la courbe.....	65
d) Ligne d'ascension	65
2° Valeurs d'hypoglycémie après injections intraveineuses d'insuline chez le chien normal à jeun.....	67
a) Hypoglycémie maxima	69
b) Aires d'hypoglycémie totales.....	70
c) Aires d'hypoglycémie par minute et temps pendant lesquels s'inscrivent les courbes d'hypoglycémie	71

d) Aires d'assimilation et de restauration totales et par minute.....	72
Conclusions	74

CHAPITRE II. — <i>De l'action hypoglycémiant des injections sous-cutanées d'insuline chez le chien normal, à l'état de veille</i>	75
---	----

1° Courbes d'hypoglycémie après injection sous-cutanée d'insuline chez le chien normal en état de veille.....	77
a) Intervalle de temps entre l'injection d'insuline et le début de l'hypoglycémie	77
b) Ligne descendante	77
c) Fond de la courbe; plateau d'hypoglycémie maxima	79
d) Ligne d'ascension	81
2° Valeurs d'hypoglycémie après injections sous-cutanées d'insuline chez le chien normal à l'état de veille.....	81
a) Hypoglycémie maxima	83
b) Aire d'hypoglycémie totale.....	85
c) Aire d'hypoglycémie par minute et temps pendant lequel s'inscrit la courbe d'hypoglycémie	85
d) Aires d'assimilation et de restauration totales et par minute.....	86
Conclusions	87

CHAPITRE III. — <i>Etude comparative des actions hypoglycémiantes déterminées chez le chien normal à jeun et à l'état de veille après des injections intraveineuses et sous-cutanées de mêmes quantités d'insuline.....</i>	89
Conclusions	98

TROISIEME PARTIE

<i>De l'action hypoglycémiant de l'insuline chez le chien normal anesthésié au chloralose.....</i>	101
--	-----

CHAPITRE PREMIER. — De l'influence du chloralose sur la glycémie	103
CHAPITRE II. — De l'action hypoglycémiant des injections intraveineuses d'insuline chez le chien normal anesthésié au chloralose.....	107
CHAPITRE III. — De l'action hypoglycémiant des injections sous-cutanées d'insuline chez le chien normal anesthésié au chloralose.....	113
Conclusions	119

QUATRIEME PARTIE

<i>De l'action hypoglycémiant de l'insuline chez les animaux néphrectomisés ou uretérotomisés.....</i>	121
AVANT-PROPOS	123
CHAPITRE PREMIER. — De l'excrétion d'insuline par les reins.	125
CHAPITRE II. — De l'état de la glycémie chez les malades atteints d'insuffisance rénale, et chez les animaux néphrectomisés ou uretérotomisés.....	131
CHAPITRE III. — De l'action hypoglycémiant de l'insuline chez les chiens néphrectomisés.....	135
1° De l'action hypoglycémiant de l'insuline administrée par voie veineuse chez le chien néphrectomisé.....	136
2° De l'action hypoglycémiant de l'insuline par voie sous-cutanée chez les chiens néphrectomisés	140
CHAPITRE IV. — De l'action hypoglycémiant de l'insuline chez les chiens uretérotomisés.....	145
1° De l'action hypoglycémiant de l'insuline administrée par voie veineuse chez les chiens uretérotomisés.....	147
2° De l'action hypoglycémiant de l'insuline administrée par voie sous-cutanée chez les chiens uretérotomisés.....	149

CHAPITRE V. — L'excrétion d'insuline par les reins peut-elle expliquer les différences d'action hypoglycémiantes de ce principe, suivant qu'il est administré par voie veineuse ou sous-cutanée, chez l'animal à l'état de veille ou sous-chloralose...	156
---	-----

CINQUIEME PARTIE

<i>De l'action hypoglycémiantes de l'insuline injectée dans la veine porte chez le chien normal</i>	163
---	-----

CHAPITRE PREMIER. — De l'influence exercée sur la glycémie par l'insuline administrée dans la veine porte chez le chien normal.....	165
---	-----

SIXIEME PARTIE

<i>Déductions générales et Conclusions</i>	173
--	-----

CHAPITRE PREMIER. — De quelques problèmes soulevés par l'étude des courbes et valeurs d'hypoglycémie obtenues après injection d'insuline, chez le chien soumis à des conditions d'expériences diverses	175
--	-----

CHAPITRE II. — Conclusions.....	183
---------------------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE	189
---------------------	-----

TABLE DES MATIÈRES.....	199
-------------------------	-----

IMPRIMERIE RÉGIONALE, 59, RUE BAYARD, TOULOUSE.
